TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr H. VAQUEZ



PARIS
J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
—
1919

TITRES

Interne des hôpitaux (1884).
Médaille d'argent des hôpitaux (1889).
Chef de laboratoire de la Faculté (1890).
Chef de clinique à la Faculté (1892-1893-1894).
Médecin des hôpitaux (1895).
Agrégé de la Faculté (1898).
Chargé des conférences de thérapeutique (1898-1907).
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine (1902-1919).
Médecin de l'hôpital de la Pitié (1919).
Professeur de pathologie interne à la Faculté (1918).
Membre titulaire honoraire et ancien vice-président de la Société de biologie.
Membre de la Société Royale de médecine de Londres.
Lauréat de l'Académie, Prix Potain (1912).
Directeur fondateur des « Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang ».

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

MALADIES DES VEINES

ET

COAGULATIONS SANGUINES INTRA-VASCULAIRES

Thrombose chez un sujet tuberculeux. Dégénérescence amyloïde (En collab. avec M. MALLET, *Soc. Anat.*, 5 juil. 1889).

De la thrombose cachectique (*Thèse de Paris*, Steinheil, 1890).

Période préoblitérante de la phlébite des cachectiques (Communication à la *Soc. de Biologie*, 19 déc. 1891).

Des troubles nerveux consécutifs aux phlébites (*Gazette hebdomadaire*, 13 août 1892).

Phlébite non oblitérante chez un tuberculeux cachectique. Evolution générale des phlébites (Mémoire présenté à la *Soc. Anat.* pour le titre de membre titulaire, 1892).

Phlébite traumatique de la jambe droite. Œdème réflexe de la jambe (*Société de Biologie*, 11 février 1893).

Traitement de la phlébite des membres (*Mercredi médical*, 28 mars 1894).

Phlébite-Phlegmatia alba dolens (In Traité de Médecine, DEBOVE et ACHARD, tome II).

De la phlébite (phlébite des membres) (1 fascicule de 160 pages. In Clinique médicale de la Charité, Travaux et Mémoires publiés sous la direction de M. le Prof. POTAIN. Paris, Masson, 1894).

Des coagulations sanguines intra-vasculaires (Rapport présenté au IIIe Congrès français de Médecine, Nancy, 1896).

Phénomènes vasculaires d'ordre nerveux (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 18 juin 1897).

Embolies phlébitiques. Conduite à tenir dans les cas de phlébite (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 16 novembre 1900).

Syphilis veineuse (In Traité de la Syphilis de FOURNIER, Paris, 1906).

Le traitement de la phlébite des membres (*Semaine médicale*, 26 juillet 1905).

La série de travaux énumérés ci-dessus a introduit dans l'histoire pathologique des phlébites une série de notions nouvelles que nous pouvons grouper sous trois chefs différents : pathogéniques, cliniques et thérapeutiques.

Notions pathogéniques. — Je rappellerai brièvement qu'avant l'importante thèse de Troisier, on opposait à la phlébite chirurgicale la thrombose spontanée du sang dans les vaisseaux, phénomène purement mécanique, favorisé par un état dycrasique particulier, puerpéralité ou état cachectique. Sous l'influence des travaux de Virchow, on avait totalement oublié les idées de Cruveilhier, qui faisait de l'inflammation le primum movens des coagulations intra-vasculaires, et réunissait dans une même conception pathogénique, la phlébite chirurgicale d'une part, la phlegmatia alba dolens et la thrombose cachectique d'autre part. Jusqu'en 1887, ces trois affections sont décrites à part dans les traités didactiques et les dictionnaires.

Les recherches de Widal ont fait cesser pour la phlegmatia alba dolens cette distinction fondamentale ; les nôtres ont fait de même en ce qui concerne la thrombose des cachectiques. Elles ont contribué à mettre en lumière les trois points suivants :

1° L'absence de spontanéité réelle dans l'évolution de la thrombose dite marastique.

2° Le rôle secondaire des conditions mécaniques et des altérations du sang.

3° Le rôle prédominant des lésions inflammatoires.

1° Absence de spontanéité réelle des thromboses marastiques. La phase préoblitérante. — Le mode d'apparition brusque de la thrombose chez les cachectiques était le principal argument de la théorie de Virchow. Or j'ai montré que ce début n'est qu'apparent, et que la coagulation totale intra-veineuse qui semble dominer toute la scène pathologique est, en réalité, précédée d'une période que j'ai appelée *phase de préoblitération*, qui avait totalement échappé aux observateurs.

Au point de vue clinique, en effet, on peut diagnostiquer la phlébite avant l'œdème massif de la coagulation totale. Tantôt ce sont des poussées fébriles qu'expliquent insuffisamment chez un cachectique l'état général, ou chez un tuberculeux des lésions pulmonaires jusque-

là apyrétiques. Tantôt ce sont des douleurs vagues dans les membres inférieurs, ou à siège plus tenace et plus précis, au mollet, au creux poplité, à la face interne de la cuisse, souvent le long d'un trajet veineux, ou enfin à caractère névralgique, si bien qu'on les attribue souvent à une sciatique. Tantôt enfin, c'est un œdème modéré, fugace, unilatéral et transitoire. Dans tous les cas, la phlébite évolue par poussées, et le malade ou bien peut succomber dans le cours de ces accidents, qui restent méconnus si on n'en cherche point la confirmation anatomique, ou bien le vaisseau veineux s'oblitère définitivement et la seconde phase apparaît.

Au point de vue anatomo-pathologique, on constate que les lésions de cette phase préoblitérante atteignent des points différents d'une même veine, et siègent le plus souvent au niveau des valvules ou aux lieux de bifurcation des segments veineux. Les altérations débutent au niveau de l'endothélium et de la couche sous-endothéliale et atteignent rapidement la tunique externe. On voit alors saillir, sur la paroi interne, un bourgeon endophlébitique sur lequel le sang se dépose peu à peu. Mais de toutes façons la lésion d'endophlébite est initiale, primordiale, et la coagulation, qui peut d'ailleurs manquer est secondaire.

Au point de vue bactériologique, nous avons établi que les agents pathogènes, primitifs ou secondaires à l'affection causale, se retrouvent surtout au niveau des parois, dans le stade de préoblitération.

En résumé, nous avons individualisé nettement cette phase préoblitérante, au triple point de vue clinique, anatomique et bactériologique. Nous avons indiqué de plus la possibilité de la reproduire expérimentalement.

2° Rôle secondaire des phénomènes mécaniques et des altérations du sang. — A). *Impuissance des conditions mécaniques à réaliser seules la coagulation.* — Un premier point semble être aujourd'hui définitivement acquis : le ralentissement et même l'arrêt complet du sang dans un vaisseau sont des facteurs incapables à eux seuls d'entraîner la coagulation. Cette proposition, établie par les nombreux auteurs, se heurte cependant, au point de vue expérimental, à certaines difficultés techniques, qui expliquent la divergence et la contradiction qui ont régné à son sujet. L'arrêt du sang dans un vaisseau ne s'obtient, en effet, qu'en faisant subir à la paroi des

modifications profondes, ce qui modifie complètement les données de l'expérience. Brücke avait déjà remarqué en 1857, que le début de la coagulation du sang entre deux ligatures coïncide toujours avec le début de l'altération des parois. Zahn, après avoir pensé que les thromboses peuvent apparaître à la suite du ralentissement du sang dans le vaisseau, s'aperçut que ces coagulations débutent toujours en des points qu'un examen minutieux montre lésés. Baumgarten enfin, se crut autorisé à dire que la coagulation, en cas de ligature, n'est pas causée par l'arrêt du sang, mais réside dans une de ces trois causes: ligature trop serrée qui aura déterminé une altération de la paroi; double ligature ayant gêné la nutrition des tuniques; fautes contre l'asepsie, qui auront permis la pénétration de pus ou d'agents virulents.

Nous avons repris les expériences de Baumgarten et, en nous plaçant, comme lui, dans des conditions d'asepsie absolue, nous avons pu constater que l'arrêt du sang dans un vaisseau n'en provoque pas la coagulation. Si nous rappelons ces expériences, c'est que nous les avons complétées par une série d'études nouvelles, relatives au rôle des conditions mécaniques dans un milieu sanguin infecté. Après avoir injecté à des chiens un demi-centimètre cube de culture de staphylocoques, nous dénudions les vaisseaux fémoraux, à droite et à gauche. D'un côté, nous lésions la paroi interne du vaisseau au moyen d'une pointe d'acier introduite par une collatérale, de l'autre nous déterminions simplement un ralentissement du courant sanguin par l'application de deux fils plats modérément serrés à quelques centimètres de distance. Tandis que le premier procédé détermine des altérations persistantes, suivies de coagulations, le second ne provoque aucune modification du vaisseau. Ainsi, même dans un milieu septique, le simple ralentissement du courant sanguin, sans altération préalable de la paroi, n'est pas un motif suffisant pour que le sang se coagule dans le vaisseau.

L'anatomie pathologique et la clinique confirment ces données. Comme le fait remarquer Baumgarten, il est fréquent de trouver vides de thrombus les petits anévrismes, les diverticules veineux, les grosses dilatations artérielles, bien qu'à leur niveau, le courant du sang soit considérablement ralenti. Les chirurgiens savent d'autre part que sa stagnation complète dans une artère, et que la compression prolongée du vaisseau ne suffisent pas à provoquer la formation d'un thrombus, à

moins qu'il n'y ait altération de la paroi. Brault a montré depuis longtemps que la topographie des lésions des artérites est remarquable par son irrégularité. Cela se constate également en ce qui concerne la phlébite où les lois hypothétiques de tensions minima et de courant ralenti se trouvent souvent en défaut. Même quand les vaisseaux sont rétrécis au point que le courant est presque arrêté on n'observe pas de thrombus s'il n'y a pas de lésion concomitante de la tunique interne. Par contre quand une altération endothéliale s'ajoute aux conditions précédentes, elle entraîne presque toujours des coagulations souvent persistantes. Le traitement des anévrismes par la compression en est un exemple et si elle aboutit à la guérison, c'est parce que la compression, en ralentissant le courant sanguin dans un vaisseau lésé, en a provoqué l'oblitération par coagulation.

B). *Rôle adjuvant des conditions mécaniques.* — Si le ralentissement du courant sanguin n'est pas tout dans le phénomène de la coagulation intra-vasculaire, il n'en joue pas moins un rôle. Ce fait, bien établi en clinique, est vérifié par l'expérimentation. Lister, badigeonnant une surface endothéliale avec de l'ammoniaque, a déterminé la production d'un thrombus limité en ce point, et a remarqué que la coagulation était plus volumineuse lorsque le sang stagnait au niveau de la surface lésée.

Au cours de nos expériences, nous avons toujours vu que les coagulations s'effectuent d'autant plus facilement que la paroi étant préalablement lésée, la circulation est moins active. D'ailleurs, en essayant de provoquer des infections localisées des vaisseaux par injection de cultures microbiennes, nous avons obtenu des résultats positifs plus nets et plus fréquents dans les points de la veine où nous parvenions à ralentir artificiellement le courant sanguin.

Ces notions expérimentales confirment d'ailleurs les données fournies par Eberth et Schimmelsbusch sur les effets du ralentissement du courant sanguin, lesquels affectent bien moins les globules rouges qui circulent d'ordinaire au centre du vaisseau que les leucocytes qui restent au voisinage de la paroi. Si celle-ci vient à être lésée, il se produit une accumulation brusque de leucocytes, accompagnée de granulations (plaquettes de Bizzozero ou hématoblastes de Hayem) et ce dépôt joue un rôle important dans le phénomène ultérieur de la coagulation.

C). *Origine et rôle des ferments de coagulation.* — J'ai insisté dans mon rapport de Nancy sur les notions que la chimie et la physiologie nous ont fait connaître relativement à la coagulation du sang. Elles peuvent être résumées de la façon suivante.

La coagulation est une fermentation résultant de l'action réciproque de deux substances existant dans le sang : l'une préformée ou *matière fibrinogène*, l'autre n'apparaissant que dans des conditions déterminées, le *fibrin-ferment* ou *plasmase*. La plasmase serait sécrétée par les leucocytes, le noyau pour Lilienfeld, le protoplasma pour Lewit ; mais sa production serait liée à des phénomènes complexes, et la présence de certains corps, les sels de chaux par exemple, comme l'ont montré les travaux de Green, d'Arthur et Pagès, paraît nécessaire à la production de la fibrine. De plus, les leucocytes du sang circulant ne laissent pas, dans les conditions normales, exsuder leur plasmase : ce n'est qu'au moment de leur mort, ou dans le cas où leur vitalité est ralentie, que le protoplasma leucocytaire permet à la plasmase de passer dans le sang : d'où les coagulations en présence d'un corps étranger ou au niveau d'une altération de la paroi. Mais comme il se fait une continuelle destruction de leucocytes dans le sang normal, force est d'invoquer, pour expliquer l'absence de coagulation spontanée, la présence constante de substances *anticoagulantes ou thrombases*, dont les travaux de Pikelhering et Lilienfeld ont montré la réalité, et qui jouent à l'égard de l'organisme le rôle d'une anti-auto-toxine le protégeant contre les produits qu'il fabrique. En somme, le sang contient à la fois de la thrombase et de la plasmase, des substances coagulantes et anticoagulantes, et c'est de la neutralisation de ces deux substances l'une par l'autre que résulte la conservation de sa fluidité. Qu'une circonstance accidentelle ou pathologique vienne à modifier la production de ces diastases, l'action de l'une prédominera, le sang deviendra plus ou moins facilement coagulable, et il en résultera une tendance à la formation de thrombus ou un état hémorragipare.

D). *Rôle secondaire des altérations du sang.* — Ces données permettaient de penser que, sous l'influence d'états pathologiques, le sang se modifie au point que des coagulations peuvent spontanément apparaître. Expérimentalement il en est ainsi. Les injections d'agents chimiques divers, éther, acide pyrogallique, sublimé, borate de

sonde, etc.; les injections de sérum empruntées, soit à un animal d'une même espèce, soit à un animal d'espèce différente; les injections de nucléo-albumines, d'extraits de pancréas, de thymus, de testicules déterminent des coagulations massives, les unes limitées aux capillaires, les autres s'étendant à des veines de fort calibre. Par contre, d'autres substances, chimiques comme la peptone, organiques comme certains extraits d'organe (tête de sangsue, foie, venin de vipère), possèdent des propriétés anticoagulantes fort nettes.

On sait d'ailleurs que toutes les espèces animales sont loin de posséder un pouvoir semblable de coagulabilité; que chez le chien la thrombose vasculaire apparaît rapidement, alors qu'elle est beaucoup plus tardive chez le cheval; qu'enfin chez l'homme elle est variable avec les individus. Les toxines microbiennes ou les corps microbiens eux-mêmes, indépendamment de leur action mécanique, exercent sur la masse sanguine des actions analogues aux précédentes, les unes favorisant, les autres s'opposant à la coagulation. Nous avons montré, dans une série d'expériences, que l'injection de cultures filtrées de staphylocoques rend le sang plus coagulable.

Mais en même temps, et, tout en reconnaissant l'intérêt de ces données physiologiques et expérimentales, nous avons insisté sur ce point qu'elles ne trouvent en clinique qu'une application restreinte. Les maladies dans lesquelles la coagulation du sang est nettement en rapport avec la cause morbide elle-même sont rares ou fortuites. Ou bien il s'agit d'empoisonnements graves par le phosphore, l'arsenic, l'acide pyrogallique à la suite desquels on peut rencontrer à l'autopsie des thromboses variées; ou bien il s'agit de brûlures étendues, dont les accidents mortels sont dus à la formation de thromboses dans le domaine de la petite circulation; ou bien enfin il s'agit de maladies infectieuses, dans lesquelles les microorganismes contenus dans les capillaires peuvent précipiter la fibrine autour d'eux et déterminer de petits thrombus. Mais en interprétant ces observations éparses et en reconnaissant que quelquefois des agents physiques, chimiques ou organiques sont capables de produire des coagulations sur le vivant, par simple altération du sang, il faut reconnaître que ces coagulations ne dépassent pas le domaine des capillaires et ne ressemblent, ni par leur aspect, ni par leur disposition, aux thromboses des grands vaisseaux au cours de maladies infectieuses. Que, d'autre part, celles-ci soient favorisées par des modifications dans la compo-

sition du sang, tout permet de le supposer, mais aucune démonstration positive n'en a été fournie.

3° ***Rôle prédominant des lésions inflammatoires dans les thromboses cachectiques.*** — Les recherches que nous avons poursuivies pour établir définitivement les rapports entre l'état de la paroi et la fluidité du sang, nous ont conduit à la conclusion suivante :

Toute altération de la membrane interne des vaisseaux n'est pas nécessairement suivie de la formation d'un thrombus fibrineux, bien que ce soit le fait le plus fréquent ; la coagulation née dans ces conditions suit la fortune de la lésion vasculaire et il n'y a de coagulation persistante que quand il y a une altération persistante de la paroi (Rapport au Congrès de Nancy, 1896 p. 22).

Or, nous pensons avoir contribué, par nos travaux, à montrer que l'endo-vascularite, d'origine habituellement infectieuse, répond par la lenteur de son évolution, à ces conditions et est essentiellement génératrice de coagulations intra-vasculaires.

A). *Sur la réalité de l'endophlébite primitive.* — Cette genèse de la coagulation, d'abord pariétale, puis successivement envahissante et oblitérante, accompagnant les lésions de la membrane interne, est aujourd'hui admise sans conteste, mais a été longtemps discutée, car il est difficile de surprendre la thrombose à son début. Les artères nous en donnent plus d'exemples que les veines. Dans la profondeur des petits anévrismes, on surprend aisément la lésion endothéliale et la coagulation sanguine qui l'accompagne ; au cours de l'endartérite aiguë, on voit quelquefois les ulcérations superficielles ou fongueuses se recouvrir d'une couche de fibrine adhérente ; enfin au niveau des plaques athéromateuses de l'artérite chronique, la présence d'un réticulum fibrineux marque souvent le point où l'endothélium a disparu. Le caractère plus localisé des coagulations artérielles est une des raisons pour lesquelles on a moins hésité à en reconnaître la véritable origine.

Dans les veines, plus fréquemment, la coagulation est massive, de date ancienne, et les altérations primitives sont difficiles à trouver. Mais si on a soin de rechercher le point où la coagulation a débuté, où elle est adhérente, où elle plonge par sa racine même dans les

parois du vaisseau, ou si on a la bonne fortune de saisir le processus anatomo-pathologique immédiatement après la coagulation, comme nous l'avons eue dans plusieurs cas rapportés dans notre thèse, on constate toujours les lésions suivantes de la tunique interne :

Ou bien l'endothélium est absent, desquamé, ou bien il est profondément altéré, tuméfié et granuleux. Au-dessous de lui, la tunique interne est épaissie, vasculaire, riche en fibrilles conjonctives, en cellules plates allongées et en cellules embryonnaires, pénétrant les anfractuosités de l'épithélium desquamé. Aussi se forment par places des bourgeons endophlébitiques. Nous avons presque toujours noté à leur niveau des altérations portant sur toutes les parois et notamment l'apparition constante et rapide de la périphlébite, signalée déjà par Cruveilhier qui voyait dans son existence une preuve de la nature inflammatoire des phlegmatia.

B). *Nature infectieuse de l'endophlébite.* — La nature infectieuse de l'endophlébite, bien mise en lumière par Widal, à propos de la phlébite puerpérale, a été confirmée par nos constatations sur la phlébite cachectique. Dans nombre de cas j'ai retrouvé, au point même d'origine de la coagulation, les microorganismes que la maladie y avait déposés. Tantôt il s'agissait des agents de l'infection primitive ; tantôt, et beaucoup plus fréquemment, au moins dans les thromboses cachectiques, de microbes d'infection secondaire. J'ai de plus insisté sur ce fait que l'absence de microbes au niveau de la coagulation ne plaide pas contre son origine infectieuse, et qu'elle s'explique soit par la difficulté de reconnaître le point de départ exact de la coagulation, soit par la disparition rapide des microorganismes, soit enfin parce qu'en dehors de l'action microbienne il faut faire jouer un rôle à l'action toxinienne. J'ai d'ailleurs également montré que leur présence au niveau d'un bourgeon endophlébitique n'impliquait pas forcément de leur part un rôle pathogène. Mais j'ai eu soin de confirmer l'action réelle des germes infectieux, admise aujourd'hui, par une série d'expériences, que j'ai rapportées ci-dessus.

C. *Evolution de l'endovascularite infectieuse.* — Du fait même de sa nature et du fait que la cause pathogène prolonge habituellement son action, l'endovascularite ne saurait être une lésion transitoire. Ce qui contribue également à la rendre plus persistante, c'est le mode

spécial d'envahissement du vaisseau qui met obstacle à la réparation rapide des lésions.

De nombreux auteurs soutiennent que l'infection atteint directement la tunique interne des vaisseaux, et en ont donné comme preuve l'existence des bacilles dans les cellules endothéliales (Wissokowitch, Neisser, Metchnikoff). Le fait est possible, mais ne concerne guère que les thromboses des petits vaisseaux. Au cours de nos expériences, il ne nous a été possible d'obtenir des greffes infectieuses sur les parois vasculaires, qu'en traumatisant au préalable la paroi. En procédant autrement nous avons toujours obtenu des résultats négatifs. Que des altérations antérieures facilitent la localisation infectieuse dans la clinique, certaines observations le prouvent, mais elles sont exceptionnelles, et lorsque la veine est saine il faut une autre cause pour déterminer la localisation de l'endovascularite.

Pour nous cette cause réside, la plupart du temps, dans l'envahissement précoce des vasa vasorum chargés d'assurer la nutrition du vaisseau. Nos recherches relatives aux thromboses cachectiques confirment celles de Widal sur la phlegmatia puerpérale. Comme lui, il nous est arrivé souvent de trouver des thromboses infectieuses dans les vaso-vasorum au début même de la thrombose des gros vaisseaux. Malgré les objections de Brault, nous persistons à affirmer l'importance du rôle des petits vaisseaux soit, comme le pense Koster, qu'ils servent de voie de pénétration aux germes infectieux, soit plutôt, comme nos constatations anatomiques nous l'ont montré et selon l'opinion de H. Martin et Durante, que leur thrombose agisse sur la paroi par influence dystrophique. Les toxines microbiennes jouent probablement un rôle aussi important que les germes infectieux, mais nous n'avons pas eu l'occasion de le préciser.

Ce que nous retenons, et ce qui résulte de nos recherches, c'est que l'infection détermine fréquemment des lésions des parois veineuses, que ces lésions siègent toujours dans la partie la plus superficielle de la tunique interne, qu'en raison de leur nature et de leur pathogénie intime, elles sont durables et réalisent les conditions expérimentales propres à provoquer et à entretenir la formation des thromboses intravasculaires.

En résumé, les notions pathogéniques que nos recherches nous permettent de formuler au sujet des thromboses vasculaires peuvent s'exprimer ainsi :

La thrombose relève de causes diverses : l'une est primordiale, les autres sont accessoires. Les conditions accessoires résident dans les modifications chimiques et physiques du sang (vitesse du courant sanguin, altérations biochimiques du plasma et des éléments figurés). Elles sont, dans la majorité des cas, incapables de provoquer à elles seules la précipitation du sang ; à ce titre, la thrombose spontanée n'existe pas.

La condition nécessaire et souvent suffisante de la thrombose intravasculaire réside dans l'altération du vaisseau en contact avec le sang.

La coagulation n'est qu'un phénomène transitoire tandis que l'altération de la paroi interne, seule efficace, n'est elle-même que transitoire. Elle ne survit pas alors à la réparation du vaisseau et peut même faire défaut.

L'altération persistante de la membrane interne, accompagnée ou non de la disparition de l'endothélium, détermine la production d'un caillot qui d'abord pariétal, devient ensuite oblitérant.

Le processus infectieux ou toxique, qui agit sur les parois des vaisseaux, pour y produire des lésions localisées et durables, et sur le sang, pour en modifier les propriétés, est par ce fait et au plus haut degré générateur de coagulations intravasculaires.

Notions cliniques. — Les nombreux cas de phlébite que nous avons observés nous ont permis d'en enrichir l'histoire clinique de symptômes inédits et de types évolutifs insuffisamment connus. Nous en rappellerons succinctement les particularités essentielles.

A). *Sur le mode de début des phlébites.* — J'ai insisté surtout sur les phénomènes du début qui exigent une recherche minutieuse et patiente, et qui précèdent, dans la plupart des cas, le début en apparence brusque de la thrombose veineuse. Ils constituent ce que j'ai appelé ***phase préoblitérante.*** On les observe aussi bien dans la phlegmatia des femmes en couches, que dans les thromboses cachectiques. Ils consistent : 1° dans une élévation insolite de la température, difficile à constater lorsque les lésions causales entraînent par elles-mêmes une fièvre irrégulière et élevée, mais d'importance capitale lorsque la fièvre n'existait pas antérieurement ou était définitivement éteinte. A cet égard, une élévation thermique de quelques dixièmes, survenant à la suite d'un accouchement par exemple,

doit faire penser à la possibilité d'accidents phlébitiques ; 2° dans des douleurs fugaces dans les membres inférieurs, survenant tantôt avec un caractère vague et donnant l'impression de fatigue musculaire, tantôt à la façon de véritables petites crises névralgiques; 3° dans un œdème malléolaire, ou prétibial, également fugace et mobile, ayant le caractère de mollesse de l'œdème cachectique, mais prédominant nettement du côté où siègent les douleurs.

Outre ces phénomènes prodromiques, j'ai signalé l'importance des *phlebites latentes à début embolique*. Il ne s'agit pas ici de ces embolies mortelles, signalées déjà par Duguet, mais de faits moins connus bien que très fréquents et qui évoluent ainsi : Chez certains sujets prédisposés par une affection antérieure, à des accidents phlébitiques survient un point de côté accompagné de fièvre et attribué d'abord à une névralgie intercostale ; puis, malgré quelques crachats sanguinolents, ces accidents guérissent pour se reproduire quelquefois à deux ou trois reprises, jusqu'au moment où, huit, dix, quinze jours après, une phlébite apparaît soudainement dans l'un des membres.

B). *Sur les accidents nerveux des phlébites.* — Après avoir noté l'altération de *vasa nervorum* et confirmé ainsi l'opinion de M. Quénu sur la névrite sciatique au cours de la phlegmatia, j'ai insisté sur l'irrégularité, la mobilité, la fréquence des accidents nerveux, les uns précédant ou accompagnant la phlébite, les autres persistant longtemps après elle, lui survivant en quelque sorte, et en rapport avec une topographie nerveuse du tronc ou de ses branches, et non avec une distribution vasculaire.

C). *Les phlébites traumatiques, ou par rupture, de nature aseptique.* — Dans ce groupe, j'ai signalé à côté des cas bien connus où l'oblitération veineuse est consécutive à des opérations ou des traumatismes aseptiques (saignée, ligature veineuse, contusions), d'autres faits où elle indépendante de tout traumatisme apparent et atteint des veines préalablement malades. Telles sont les *phlébites aseptiques des femmes enceintes*, dont l'évolution est presque toujours identique. Au cours de la grossesse, dans les points où les veines variqueuses sont le plus distendues, survient à l'occasion d'un effort, d'une marche, d'un mouvement intempestif, une douleur subite en coup de fouet. Le point affecté est sensible à la pression, mais la douleur reste

exclusivement locale. On observe à son niveau une coloration lie de vin, violacée ou noirâtre, une induration superficielle, limitée, répondant par son siège et sa direction à la veine variqueuse. Souvent même persiste à ce niveau un petit tubercule sous-cutané extrêmement douloureux. Quant à la tache, elle disparaît au bout d'une ou deux semaines. Ces phénomènes peuvent se produire chez les variqueux, mais beaucoup plus rarement, et avec des hémorragies beaucoup plus étendues.

D). *Les septicémies veineuses subaiguës.* — C'est un type clinique très spécial qui s'oppose à de nombreux points de vue à la phlébite oblitérante classique. Au lieu que celle-ci frappe les grosses veines profondes, antérieurement indemnes, cette variété de phlébite est l'apanage des veines superficielles déjà malades. En général, il s'agit de sujets variqueux, dont une veine s'enflamme sous l'influence d'une infection atténuée. Mais la lésion, au lieu de rester cantonnée et de guérir spontanément, gagne de proche en proche, ou à distance, les différents segments de la veine, constituant une affection rebelle qui lasse la patience du malade et du médecin.

Cette forme clinique doit ses caractères à la vulnérabilité et à la disposition spéciale du système veineux intéressé. Elle est conditionnée par la dilatation vasculaire, par l'état inflammatoire des veines, leur superficialité, et surtout l'insuffisance valvulaire. Elle intéresse surtout les saphènes, s'arrête ordinairement à leur confluent avec les veines profondes, mais saute fréquemment sur une autre veine superficielle du côté opposé, la saphène ou même la veine sous-cutanée abdominale. Sa durée totale atteint quelquefois des semaines et des mois : c'est la forme désespérante, sans gravité cependant, de la phlébite.

E). *La phlébite récidivante.* — Après avoir individualisé les troubles névralgiques consécutifs aux phlébites, les manifestations périphlébitiques apparaissant à l'occasion d'une infection quelconque sur une veine antérieurement malade et les phlébites aseptiques, etc., j'ai signalé une autre variété de phlébite qui est la phlébite récidivante. Ici, c'est à longue échéance que se font les reviviscences. Cette variété s'observe chez les variqueux et plus souvent chez les goutteux. Un goutteux, qui a été atteint une fois de phlébite, en souffrira de nouveau et presque à coup sûr ultérieurement, et la

récidive présentera des caractères identiques à ceux de la première attaque, c'est-à-dire : tendance à n'envahir que les veines superficielles, mais à en affecter plusieurs, soit simultanément, soit successivement et à n'occuper que des segments peu étendus des veines enflammées; alternance ou coïncidence avec des attaques de goutte ; augmentation de la gravité de l'attaque de phlébite avec la récidive, et fréquence relative, après plusieurs attaques, de petits foyers d'apoplexie pulmonaire.

Notions thérapeutiques. — Un des premiers nous avons combattu contre la pratique trop longtemps admise d'immobiliser, pour un temps excessif, les malades atteints de phlébite. Nous avons montré combien, par une crainte exagérée de l'embolie, on favorisait la production d'infirmités rebelles ou d'ankyloses incurables. Mais, certains auteurs, exagérant notre manière de voir, ont préconisé le massage précoce de la phlébite, ce qui est un véritable non-sens. Nous avons toujours protesté, en disant qu'il ne peut y avoir, dans la phlébite, de massage tardif ou précoce, mais que chaque type commande une *mobilisation opportune*, et que toute la question du traitement de la phlébite a pour but de *fixer l'opportunité de cette mobilisation*.

Ceci posé, et sans entrer dans des détails trop minutieux de technique sur lesquels nous avons insisté à plusieurs reprises, nous avons posé les règles suivantes :

A). *Dans la phlébite oblitérante des veines profondes*, il est nécessaire d'immobiliser le membre d'une façon absolue dans une bonne position, soit dans une gouttière, soit en le fixant au plan du lit à l'aide d'un dispositif spécial assez simple que nous avons imaginé, et qui, en offrant les mêmes avantages que la gouttière, est souvent mieux toléré. Un traitement symptomatique des accidents locaux ou douloureux peut être alors institué.

Combien doit durer cette immobilisation ? C'est là le point capital à propos duquel nous avons proposé les trois indications suivantes : absence complète d'élévation thermique depuis vingt jours (d'où la nécessité d'observer quotidiennement la température), indolence absolue des veines à la palpation, décroissance progressive de l'œdème. Dans ces conditions, la mobilisation peut être commencée

sans danger, mais en suivant expressément la technique suivante que nous résumons :

Pendant la première semaine, les mouvements communiqués seront purement passifs : effleurage de la peau, mobilisation partielle des articulations des orteils et du pied. Dans la deuxième semaine, massage des masses musculaires, et mobilisation prudente des grandes articulations. A partir du trente-cinquième jour, toutes les pratiques du massage sont permises, et au quarantième jour le malade commence à faire quelques pas.

B). *Dans les phlébites superficielles réitérantes ou récidivantes*, une part très importante doit être réservée à la thérapeutique préventive.

Elle consistera à assurer l'asepsie de la peau de façon à empêcher les infections locales et à combattre la dilatation veineuse et la stase sanguine. Certains auteurs préconisent à cet égard le massage et la gymnastique. Sans nier l'utilité de ces moyens j'accorde une certaine préférence à l'emploi prolongé du bas à varices.

Lorsque la phlébite est déclarée, il faut encore avoir recours à l'immobilisation aussi complète, mais moins prolongée que dans une phlébite profonde des gros troncs. Quinze jours environ sont suffisants, après quoi on commencera la mobilisation et le malade se lèvera au vingt-cinquième ou vingt-sixième jour. Cependant le massage ne doit être conseillé ici, qu'avec une prudente réserve, et il faut se contenter de mobiliser doucement les articulations raidies par le séjour au lit. Dans la phlébite goutteuse, le massage nous a paru toujours défavorable : *On ne traite pas la phlébite par le massage*, mais seulement les déformations, les raideurs articulaires, l'atrophie et l'œdème consécutifs. Or, dans cette forme de la maladie, ces troubles sont très modérés; l'effleurage des veines, plus nuisible qu'utile, peut créer des foyers secondaires et provoquer la réitération de la phlébite. Ici encore, le port d'un bas à varices, une fois que les articulations ont recouvré leur souplesse, est très recommandable.

Les considérations précédentes nous ont amené à envisager le traitement chirurgical des phlébites autrement qu'on ne l'a fait jusqu'ici, et nous pensons qu'il faut réserver l'intervention aux cas de phlébites prolongées ou de tumeurs variqueuses et infectées, capables de provoquer des complications septicémiques ou emboliques.

C). *Les accidents post-phlébitiques* sont justiciables de la physiothérapie. Nous avons maintes fois constaté alors les heureux effets du massage, de la gymnastique, de l'hydrothérapie tiède locale ou générale, de l'effleurage méthodique des veines, des bains salins chauds ou d'eaux-mères à forte concentration chlorurée sodique, ou encore de l'électricité sous forme de courants de haute fréquence ou d'effluvation.

MALADIES DU CŒUR ET DU SYSTÈME ARTÉRIEL

Les procédés d'exploration

Radiologie

De la valeur comparée de l'orthodiagraphie et de la percussion du cœur dans le rétrécissement mitral pur (En collab. avec M. le Dr Bordet, *Semaine Médic.*, 1909).

Examen orthodiagraphique et volume du cœur (En collab. avec M. le Dr Bordet, *Arch. d'Electricité de Bordeaux*, 25 avril 1910).

Valeur des données radiologiques appliquées à l'étude des aortites (En collab. avec M. le Dr Bordet, *Paris Medical*, 1er juillet 1911).

Étude radiologique de la symphyse cardiaque et des adhérences partielles du péricarde (En collab. avec M. le Dr Bordet. *Arch. des mal. du Cœur des V. et du S.*, 1913, p. 1).

Détermination radioscopique du développement ventriculaire en profondeur (En collab. avec M. le Dr Bordet, *Paris Médical*, 9 février 1918).

LE CŒUR ET L'AORTE. Études de radiologie clinique (En collab. avec M. le Dr Bordet. Un volume in-8 de 250 pages avec 169 fig. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1913. — *2e édition*, un vol. in-8, 255 p. avec 180 fig. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1918).

On a pensé pendant longtemps que la radiologie ne pouvait fournir qu'un aperçu très infidèle du volume du cœur et on se bornait à lui demander des indications très générales sur ses rapports avec les organes de voisinage.

L'emploi des méthodes de précision a modifié ce jugement. L'orthodiagraphie et la téléradiographie aujourd'hui d'un usage courant permettent d'obtenir les contours vrais du cœur et de le faire apparaître aux yeux de l'observateur tel qu'il serait sur la table d'autopsie, moins déformé peut-être parce qu'il est animé par le courant sanguin. Elles en donnent le signalement précis, objectivent ses déformations pathologiques et autorisent à conclure d'après elles à l'existence de telle ou telle lésion organique ou valvulaire.

Parmi les affections dont le diagnostic est facilité par l'exploration roentgénienne, il en est deux où elle est particulièrement précieuse, c'est la symphyse péricardique et l'aortite.

La *symphyse péricardique* est trop souvent encore, en dépit de la multiplicité de ses symptômes, l'objet d'erreurs de diagnostic. Cela est d'autant plus regrettable qu'elle est aujourd'hui, au moins dans certains cas, justiciable d'une intervention chirurgicale, laquelle a pour but, moins de détruire les adhérences, que de mobiliser le plastron sterno-costal et de favoriser, ainsi que l'ont montré Pierre Delbet et son élève Douay, la solidarité fonctionnelle qui existe entre le cœur et le poumon. Mais ces avantages ne sont obtenus que si le malade est atteint de symphyse extra-péricardique, seule variété qui puisse bénéficier de l'opération. A cet égard l'examen radioscopique est ainsi que l'a déclaré M. Delorme, le procédé d'investigation qui renseigne le mieux sur la présence ou l'absence d'adhérences, leur siége, leurs rapports avec les organes du voisinage et les déformations qu'elles ont fait subir au cœur.

Voici comment nous avons résumé avec M. Bordet la marche à suivre pour établir, grâce aux données radiologiques, le diagnostic de la symphyse :

L'examen à l'écran doit avoir pour objet de relever très exactement l'état du poumon et des plèvres, l'aspect général des contours du cœur, son volume et son degré de mobilité par rapport aux organes de voisinage dans les différentes positions du corps et dans les phases successives de la respiration.

Très fréquemment à l'exploration roentgénienne on constate dans les poumons des tsches ombrées liées à l'existence d'une tuberculose pulmonaire subaiguë. Leur présence au cas de symphyse avérée peut servir à en établir le diagnostic étiologique.

La diminution de l'amplitude des mouvements du diaphragme et des cotes est un signe de présomption d'adhérences péricardiques, pourvu toutefois que l'on se soit assuré au préalable qu'elle n'est pas due à des lésions du poumon ou à une pleurite adhésive lesquelles coïncident d'ailleurs très fréquemment avec la symphyse cardiaque.

Au cas de symphyse péricsrdique l'ombre du cœur relevée par l'orthodiagraphie ou la radiographie à distance est toujours augmentée et cette augmentation s'accompagne d'un degré notable d'abaissement de la pointe. Ces modifications n'ont d'ailleurs de valeur que s'il n'existe pas en même temps de lésions valvulaires du cœur.

Parfois les adhérences se révèlent directement par la présence sur les contours du cœur d'ombres irrégulières et d'aspect dentelé. Il en

résulte que les limites de l'organe sont vagues et imprécises et que ses contractions sont très atténuées. Ces ombres généralement peu visibles à un simple examen à l'écran sont plus apparentes sur les clichés radiographiques. Moritz, Lehman et Schmoll en ont publié des cas, mais ceux-ci sont d'ailleurs assez exceptionnels.

On peut en dire autant de l'obscurcissement des coins ou sinus cardiodiaphragmatiques que Lehman et Schmoll expliquent par l'augmentation de la densité des feuillets du péricarde au niveau de leur insertion phrénique. Cet obscurcissement est rare et peut relever d'autres causes.

Le signe radiologique le plus important consiste dans les modifications des mouvements du cœur et du diaphragme.

On doit examiner tout d'abord le degré de mobilité de la pointe en mettant le malade dans la position debout pour les mouvements qui ont lieu dans le sens latéral et dans l'inclinaison à gauche pour ceux qui se font dans la direction verticale au cours des phases de la respiration.

L'absence de déplacement latéral de la pointe est un très bon signe d'adhérences péricardiques, mais elle peut être due aussi à une grosse hypertrophie cardiaque, l'augmentation de volume ayant alors pour effet d'appuyer fortement la pointe contre la paroi et le diaphragme et de s'opposer ainsi à son déplacement.

A l'état normal les contours du cœur s'abaissent pendant l'inspiration et s'élèvent pendant l'expiration. De plus l'ombre cardiaque s'allonge et se rétrécit dans le premier temps, tandis qu'elle s'étale et s'élargit de droite à gauche dans le second. Quand il existe des adhérences ces changements sont complètement modifiés : tantôt les déplacements respiratoires sont moins étendus d'un côté, soit à droite, soit à gauche, tantôt une partie seule des contours conserve sa mobilité, tantôt enfin le contour tout entier du cœur se déplace à l'exception de la pointe qui reste immobile. Cela dépend du siège des adhérences. Aussi faut-il pour interpréter ces diverses modifications tenir moins compte de leurs caractères particuliers que du fait même qu'elles existent.

Parmi elles il en est une à laquelle nous attachons une signification très grande et presque pathognomonique. Elle consiste dans un mouvement d'élévation du contour de l'ombre coïncidant avec l'inspiration profonde, ce qui est l'inverse de ce qui se passe à l'état normal.

Une pareille anomalie doit faire admettre la présence d'adhérences résistantes entre l'organe et le plastron costal. Malheureusement elle est assez rare.

Les changements dans les mouvements du diaphragme demandent à être examinés dans toutes les positions du corps : station verticale et décubitus dorsal notamment. Très souvent il existe une immobilité, relative d'ailleurs, mais quelquefois très marquée de l'un ou l'autre diaphragme ou des deux à la fois. Dans certains cas cette immobilité n'affecte qu'une portion de l'un des deux diaphragmes. Quand ces modifications ne peuvent s'expliquer par aucune lésion concomitante des plèvres ou des poumons, elles indiquent presque certainement l'existence d'adhérences péricardiques.

Disons enfin que le signe de Broadbent, ou autrement dit le retrait systolique des derniers espaces intercostaux en arrière, se constate particulièrement bien à l'écran. Il suffit pour cela d'examiner le malade de profil en plaçant un index opaque dans la région où le retrait est à son maximum. On voit alors qu'à chaque contraction cardiaque l'index est entraîné en dedans et qu'il correspond exactement, comme l'a bien indiqué Broadbent, aux insertions costales du diaphragme.

C'est encore à l'exploration roentgénienne qu'il faut avoir recours pour évaluer les dimensions de l'*aorte*, sa configuration et dans une certaine mesure la qualité de ses parois d'après la masse d'ombre qu'elle projette. Cet ensemble de renseignements permet de déterminer ce que nous avons appelé l'état signalétique du vaisseau, de dépister une aortite latente et de suivre son évolution sous l'influence des moyens thérapeutiques qu'on lui oppose.

Plus récemment enfin nous nous sommes attaché avec M. Bordet à étudier les procédés propres à reconnaître l'hypertrophie ventriculaire à son début, notamment l'*hypertrophie ventriculaire gauche* qui pendant la première partie de son évolution échappe d'ordinaire à l'examen. On sait en effet que le ventricule gauche ne participe que très peu à la constitution de la face antérieure du cœur et que sa situation est pour la plus grande part profonde et médiastinale. Il en résulte que pour diagnostiquer l'hypertrophie ventriculaire commençante il faut être en mesure d'évaluer le degré d'accroissement du ventricule gauche en profondeur.

Le procédé que nous avons imaginé est analogue à celui qui

permet de repérer en profondeur les corps étrangers et consiste à décaler plus ou moins l'ampoule pour chercher sous quel angle le rayon oblique rencontrera le contour du ventricule gauche. Il est évident que si son contour est plus saillant le rayon oblique sera rejeté plus sur la gauche que s'il est normal. L'écart entre le point où ce rayon oblique doit venir le rencontrer normalement à l'écran et celui où il le rencontre en réalité donne la mesure de l'augmentation de volume du ventricule et le chiffre de cet écart évalué en millimètres constitue ce que nous avons appelé l'indice de développement du cœur en profondeur. Ce chiffre qui est d'ordinaire de 7 à 14 m/m peut s'élever à 18, 20, 25 et 30 m/m au cours des différentes affections cardiaques.

Les nombreux travaux que nous avons consacrés sur ces différents sujets avec M. le Dr Bordet ont été réunis dans un livre accueilli avec la plus grande faveur par le public médical. Une deuxième édition vient d'en être publiée et cet ouvrage a été traduit en langue anglaise et en langue allemande.

Electrocardiographie

Sur la signification de l'électrocardiogramme (*Société de Biologie*, 1er juillet 1911).
L'électrocardiogramme dans les états physiologiques et dans certains états pathologiques du cœur (En collab. avec M. le Dr Bordet, *Rapport au VII Congrès international d'électrologie et de radiographie médic.* Lyon, 27-30 juil. 1914, 49 pages, 47 figures.

L'électrocardiographie introduite depuis peu de temps dans la clinique à la suite des travaux de Waller et d'Einthoven est la plus perfectionnée des méthodes graphiques. Elle consiste dans l'inscription sur des tracés des déviations que les courants d'action engendrés par la systole cardiaque font subir à la corde d'un galvanomètre. Ici la part de l'observateur est nulle. C'est le cœur lui-même qui, au cours de sa révolution, inscrit sur le film photographique les accidents qui la caractérisent. Les plus petites modifications du rythme cardiaque sont extériorisées avec fidélité et précision. L'électrocardiographie restera peut-être pour longtemps encore inaccessible aux praticiens, mais c'est la plus féconde de toutes les méthodes qui ont été imaginées, celle qui rapproche le plus l'œuvre du médecin de celle du physiologiste. Nous estimons qu'elle est appelée à se développer encore. Nous l'avons accueillie dès son début, prédit son avenir et le

laboratoire que nous lui avons consacré dans notre service de l'hôpital Saint-Antoine est le premier qui ait fonctionné dans les Hôpitaux de Paris.

La méthode électrocardiographique a été l'objet de jugements contradictoires. Tout d'abord dans un enthousiasme excessif on crut qu'il serait possible de reconnaître, grâce à elle, les maladies du cœur les plus diverses, chacune d'elles devant à ce que l'on pensait donner lieu à une courbe déterminée. Mais on fût vite désabusé, et plus récemment par une exagération inverse certains auteurs ont presque perdu confiance en elle. C'est au point que Hering, pour n'avoir pas réussi à en tirer parti, a déclaré qu'elle avait fait faillite.

Il est sûr que contrairement à ce que l'on avait présumé, les courbes électrocardiographiques sont incapables de donner des indications relativement au diagnostic des affections valvulaires. Le tracé d'une insuffisance aortique peut bien parfois être différent de celui d'une insuffisance mitrale, mais il peut aussi lui ressembler ou même ne se distinguer en rien d'un tracé normal. Par contre, quand il s'agit de malformations congénitales et notamment de dextrocardie, l'électrocardiogramme présente habituellement une forme particulière dite en miroir qui, sans être spéciale à ces sortes d'affections, coexiste néanmoins assez fréquemment avec elles. Enfin on a prétendu que les modifications de l'électrocardiogramme résultant avant tout de l'importance et de la répartition de la masse ventriculaire, il était possible de reconnaître à l'aspect des courbes électriques, non seulement l'hypertrophie cardiaque, mais aussi la région qui est plus particulièrement augmentée de volume. C'est l'opinion de Einthoven, Nicolaï, Lewis.

Ces différences d'appréciation proviennent de ce que l'on n'est pas encore définitivement fixé sur la signification des divers sommets de l'électrocardiogramme, ni sur leur mécanisme. Aussi nous a-t-il paru nécessaire avec M. le Dr Bordet d'en reprendre l'étude et celle-ci a fait le sujet d'un rapport que nous avons présenté au Congrès de Lyon en 1914. Dans ce rapport nous avons montré qu'il faut tenir compte avant tout, comme l'a indiqué Waller, de la direction axiale du cœur, laquelle, pour ne pas correspondre toujours à l'axe anatomique, lui est au moins superposable dans la grande majorité des cas. Il nous a semblé somme toute que ce sont les variations de la direction axiale du cœur qui rendent compte des modifications les

plus habituelles des différents événements de la courbe électrocardiographique. C'est ainsi que chez un même sujet on peut transformer certains d'entre eux par des changements de position ayant simplement pour effet de faire varier la direction du cœur. On comprend dès lors que des maladies très différentes, comme par exemple une pleurésie gauche, qui refoule le cœur à droite et une lésion congénitale qui augmente considérablement le volume du ventricule droit se révèlent par des courbes identiques, puisque ces maladies très dissemblables en elles-mêmes ont une conséquence commune qui est d'augmenter la masse droite du cœur par rapport à la masse gauche.

L'électrocardiographie a donné des résultats plus importants en ce qui concerne le mécanisme et la signification des diverses variétés d'arythmies. Avec MM. Bordet et Esmein nous l'avons appliquée à l'étude de la bradycardie ; avec M. Donzelot à celle de la tachycardie. Ces recherches nous ont permis de confirmer les notions relatives au diagnostic différentiel de cette dernière arythmie et de distinguer la tachycardie paroxystique ventriculaire de la tachycardie paroxystique auriculaire (auricular flutter des auteurs anglais) dont l'évolution est plus rapide et le pronostic plus grave.

Sphygmomanométrie

Sphygmomanomètre clinique (*Bulletin médical*, 1903, page 279).
Présentation d'instrument : Sphygmo-signal (Bull. et Mém. de la *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 26 juillet 1907.
Sphygmo-signal (*Société de Biologie*, 23 mai 1908).

Le sphygmo-signal et le sphygmo-tensiomètre sont des appareils basés sur la méthode de Riva-Rocci et destinés à mesurer la pression artérielle chez l'homme.

Le *sphygmo signal* a pour but principal de substituer aux indications fournies par le palper de l'artère celles moins trompeuses de la vue. A cet effet, les battements de l'artère recueillis à l'avant-bras sont transmis à un index ou signal en communication avec un réservoir à air contenu dans l'appareil principal. Une autre manchette placée sur le bras permet d'introduire de l'air sous pression, le chiffre de la pression systolique étant obtenu au moment où les oscillations du signal s'arrêtent. Le seul inconvénient du sphygmo-signal est d'être encombrant et de ce fait peu transportable.

Le *sphygmo-tensiomètre* est plus pratique. Ici il n'y a qu'une manchette communiquant avec un indicateur de pression et c'est l'exploration de l'artère qui donne la mesure de la pression systolique. On a fait à cet appareil diverses critiques : l'une s'adresse moins à lui qu'à la méthode de Riva-Rocci à laquelle l'on a reproché de ne donner qu'une évaluation inexacte de la pression systolique. Cette critique est due principalement à M. Pachon dont l'argumentation s'appuie sur un fait réel, mais qu'il a selon nous faussement interprétée. Voici le fait :

Quand on insuffle une manchette brachiale jusqu'à disparition complète du pouls radial, il n'en persiste pas moins au niveau du point comprimé des oscillations visibles sur un oscillomètre ou même sur un manomètre. M. Pachon en a conclu que malgré les apparences le courant sanguin n'est pas supprimé et que l'extinction du pouls radial est un mauvais moyen d'évaluer la pression systolique.

A quoi tient alors l'extinction du pouls radial ? A l'uniformisation des pressions, dit M. Pachon. Cette explication paraît d'abord satisfaisante, car l'on sait que le phénomène du pouls est dû à la différence des pressions qui règnent dans le vaisseau et que le pouls ne se manifesterait pas si la pression même très élevée était toujours égale. Mais s'il y avait, comme le prétend M. Pachon, suppression du pouls par uniformisation des pressions, pour la même raison les oscillations du manomètre devraient être complètement éteintes. D'ailleurs la meilleure réfutation de cette objection a été faite par les recherches cliniques de nombreux auteurs qui ont pu prendre sur des opérés la pression dans le vaisseau même, tandis que sur le membre opposé ils appliquaient une manchette de Riva Rocci. Or, ces auteurs ont vu que les chiffres sont sensiblement équivalents, ce qui démontre que les résultats de la méthode de Riva-Rocci peuvent être tenus pour exacts.

L'autre critique a trait à l'impossibilité, au moins apparente, pour cette méthode de donner le chiffre de la pression diastolique. Mais cette critique n'est pas non plus fondée. On possède actuellement des moyens qui permettent de reconnaître la pression diastolique, en observant par le palper ou par l'auscultation les modifications qui se passent dans l'artère au-dessous du point comprimé. On sait, en effet, qu'au moment où la contre-pression est égale à la pression minima du vaisseau, ses parois sont tout à coup appliquées

l'une contre l'autre, pour s'écarter ensuite brusquement. L'extrême amplitude des oscillations donne lieu alors, quand on palpe le vaisseau, à une sensation très particulière appelée vibrance, laquelle se manifeste à l'oreille par un bruit clangoreux, caractéristique. On peut utiliser l'un ou l'autre de ces procédés pour déterminer le chiffre de la pression diastolique et palper l'artère au niveau du pli du coude, tandis qu'on élève progressivement la contre-pression sur le bras, ou l'ausculter au moyen d'un stéthoscope. A cet effet, M. Laubry a adjoint à mon sphygmo-tensiomètre une manchette que l'on place au-dessous de lui et dans laquelle est enserrée une rondelle de mica, que l'on pose au-devant du vaisseau et qui est mise en communication avec un stéthoscope bi-auriculaire. Le sphygmo-tensiomètre ainsi complété donne à la fois la mesure de la pression systolique et celle de la pression diastolique. Les chiffres sont toujours comparables entre eux et très rapidement les observateurs arrivent avec un peu d'attention à obtenir des résultats concordants, tandis qu'avec l'oscillomètre dont la construction au point de vue physique est parfaite on constate des différences parfois considérables, surtout si le chiffre de la pression est sensiblement supérieur à la normale.

Examen de la perméabilité rénale

Remarques sur les méthodes propres à apprécier l'état des fonctions rénales (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 9 février 1900).

Du mode d'élimination du chlorure de sodium chez les cardiaques en dehors des périodes d'asystolie (En collab. avec M. le Dr Digne, *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 7 juillet 1905).

La rétention chlorurée dans les cardiopathies (En collab. avec M. le Dr Digne, *Congrès français de Medecine*. Liège, septembre 1905).

Recherches et considérations cliniques sur le rythme de la sécrétation urinaire et sur la diurèse provoquée par indigestion d'eau (polyurie expérimentale) (En collab. avec M. le Dr Cottet, *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 20 mai 1910).

Épreuve de la diurèse provoquée (polyurie experimentale) (En collab. avec M. le Dr Cottet, *Presse médicale*, 27 novembre 1912).

En 1903, Widal et Lemierre signalèrent le rôle de la rétention des chlorures dans la pathogénie des œdèmes liée au mal de Bright. Peu après, Merklen l'invoqua pour expliquer l'œdème des cardiaques et en donna pour preuve la polychlorurie qui suit l'administration de la digitale. MM. Chauffard, Achard et Paisseau montrèrent également

l'influence de la non élimination des chlorures sur l'augmentation du poids des cardiaques.

Les recherches que nous avons entreprises avec Digne ont fait faire un pas de plus à la question en prouvant que la rétention du chlorure de sodium peut être la cause, non seulement des œdèmes, mais même de l'insuffisance cardiaque.

Nous avions été frappés par ce fait que très souvent des malades à peine guéris de troubles asystoliques sont repris d'accidents identiques, alors que le repos auquel ils sont soumis semblait devoir les mettre à l'abri de semblables rechutes. Il fallait donc en chercher la cause soit dans un écart de régime imputable à une alimentation trop copieuse, soit plutôt à l'action nocive de certaines substances, particulièrement du chlorure de sodium. A cet effet, nous soumîmes un certain nombre de malades récemment guéris d'une attaque d'asystolie à une alimentation solide, mais strictement déchlorurée et nous vîmes que la courbe de leur poids et de leurs urines restait fixe, tant qu'on ne modifiait pas le régime. Après quelques jours sans rien changer pour le reste à l'alimentation nous ajoutâmes une dose de 5 gr. puis de 10 gr. de chlorure de sodium et nous constatâmes alors que très rapidement, en 2 ou 3 jours au plus, le poids s'élevait, les urines diminuaient, tandis que l'on voyait se manifester certains troubles caractéristiques de la défaillance du cœur : gène respiratoire, insomnie, oppression nocturne, sensibilité de la région hépatique avec tension à l'épigastre. Si l'on prolongeait l'expérience, l'œdème périphérique apparaissait, les poumons se remplissaient de râles, le foie augmentait de volume et l'on créait ainsi de toutes pièces un état asystolique chez des malades maintenus au repos, par ce seul fait qu'on avait ajouté à leur alimentation une quantité croissante de chlorure de sodium. C'était trait pour trait la reproduction des recherches instituées par Widal et Javal sur la pathogénie des œdèmes brightiques.

Les travaux que nous avons faits d'autre part avec M. Cottet avaient pour but de trouver un moyen pratique d'évaluer la perméabilité rénale et ses diverses modifications au cours des cardiopathies. Il nous avait semblé que les moyens employés à cet effet, moyens basés en général sur la recherche de l'élimination de substances médicamenteuses ou de matières colorantes, n'étaient que des procédés indirects, capables tout au plus de donner des résultats approxi-

matifs. N'était-il pas plus logique de s'adresser à l'ingestion de liquides lesquels sont les agents naturels de la diurèse et de voir comment ceux-ci sont éliminés, à l'état normal et pathologique. Il nous fallait pour cela préciser tout d'abord le rythme urinaire normal et voir ensuite ses variations sous l'influence des lésions que nous nous proposions d'examiner, notamment les lésions du cœur et des reins.

Le rythme urinaire normal est caractérisé par ce fait essentiel que l'élimination des liquides suit rapidement leur ingestion. Aussi étant données nos habitudes d'alimentation diurne et de jeûne nocturne, la quantité d'urine émise le jour est-elle de beaucoup supérieure à celle émise la nuit. Appliquant cette donnée à l'étude des maladies en question, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

A la période d'adaptation des cardiopathies valvulaires ce rythme ne subit aucune modification et l'élimination se fait en général dans le temps voulu.

A la période d'insuffisance cardiaque des changements importants se manifestent. On note un retard presque toujours assez marqué de l'excrétion, les malades urinant de moins en moins le jour et de plus en plus la nuit. Suivant l'expression heureuse de Pehu, ils deviennent des nycturiques mais ils ne sont pas les seuls et la nycturie peut être également due à un trouble de la fonction des reins et du foie. Aussi avant de savoir à quelle cause il convient de l'attribuer et d'en déduire les indications relatives au régime des boissons, à instituer chez les cardiaques, il était nécessaire de trouver un procédé permettant de distinguer la nycturie d'origine cardiaque ou rénale de la nycturie de toute autre cause.

Nous y sommes parvenus avec M. Cottet, en prescrivant l'ingestion au matin d'une certaine quantité d'eau : 600 gr. environ à prendre en trois fois à 1/4 d'intervalle et en notant le chiffre des urines recueillies aux différentes heures du nyctémère. Cette épreuve que nous avons appelée la diurèse provoquée a été exposée dans un de nos travaux.

L'expérience nous a montré de plus que, pour réduire au minimum l'influence des facteurs d'origine gastrique ou hépatique, il suffit de prescrire le séjour au lit et que dans ces conditions les modifications de la diurèse proviennent presque exclusivement de troubles dans la fonction du cœur et des reins.

Si l'on fait boire au matin à un sujet sain, dans le décubitus dorsal une quantité modérée de liquide, celle-ci est éliminée en totalité dans les 2 ou 3 heures qui suivent; l'élimination est moindre, d'un tiers environ, dans la position verticale.

Dans les cas de sclérose rénale, avec ou sans insuffisance cardiaque, il y a un retard absolu dans l'élimination diurne qui est très inférieure à la quantité des boissons ingérées, même si le sujet reste couché; l'écart est encore plus grand dans la station verticale.

Quand il existe des troubles de l'appareil circulatoire avec insuffisance cardiaque, mais sans participation de sclérose rénale, l'élimination diurne dans la station verticale diffère de la normale presque autant que dans le cas précédent et il y a polyurie nocturne. Mais fait extrêmement important, si l'on maintient le malade au lit, le rythme urinaire reste semblable à ce qu'il est à l'état physiologique. Comme on le voit, le retard d'élimination est dû en grande partie à la position du sujet, alors qu'il en est indépendant dans la sclérose rénale et il est lié très certainement à la stase sanguine dans le système circulatoire du segment inférieur du corps, stase qui disparaît nécessairement dans le décubitus dorsal. Une expérience ingénieuse due à Carles (de Bordeaux) en donne la preuve. Cet auteur a eu l'idée, pour faire disparaître les effets de la station verticale, d'appliquer un bandage circulaire compressif, partant de l'extrémité des orteils pour remonter jusqu'à la racine de la cuisse et de pratiquer alors l'épreuve de la diurèse expérimentale dans les conditions que nous avons rapportées. Il a vu qu'alors l'oligurie orthostatique disparaît, ce qui montre bien que, chez les cardiaques, elle est due exclusivement à la raison que nous avons invoquée.

Il existe de plus entre ces deux variétés de malades, cardiaques et rénaux, une autre différence portant, non plus seulement sur l'excrétion de l'eau, mais aussi sur celle des substances qu'elle entraîne avec elle ; alors que les sujets atteints de sclérose rénale ne rendent que la nuit les chlorures absorbées pendant le jour, les cardiaques, même à l'époque où le cœur est insuffisant, n'en rendent pas moins pendant le jour la totalité ou la plus grande partie des chlorures qu'ils sont capables d'éliminer dans les 24 heures.

Nous avons avec M. Cottet résumé ces données dans les formules suivantes :

A l'état normal, l'eau et les chlorures éliminés pendant le jour

l'emportent de beaucoup sur l'eau et les chlorures éliminés pendant la nuit. Il y a polyurie et polychlorurie diurnes.

Chez les sujets atteints de troubles de la fonction rénale correspondant au type clinique de la néphrite interstitielle l'eau et les chlorures de la nuit sont de beaucoup supérieurs à l'eau et aux chlorures du jour : il y a polyurie et polychlorurie nocturnes.

Au cas de troubles de l'hydraulique circulatoire et notamment dans l'insuffisance cardiaque sans sclérose rénale, l'eau et les chlorures, contrairement à ce qui se passe dans les faits précédents, ne se comportent pas de la même façon. Alors que la quantité d'urine de la nuit est supérieure à celle du jour, moins cependant que chez les rénaux, les chlorures, à l'inverse de ce qui se passait chez eux, sont rendus surtout pendant le jour : il y a polyurie nocturne et polychlorurie diurne, c'est à dire dissociation de l'élimination hydro-chlorurée.

Cette épreuve permet, comme on le voit, de reconnaître si le retard dans l'élimination est dû à un trouble de la fonction du cœur ou des reins et souvent même de dépister une sclérose rénale à son début. Elle conduit en plus à instituer chez les malades un régime de boisson fondé, non sur l'empirisme mais sur des données vraiment scientifiques.

Celles-ci nous indiquent qu'il est inutile, à la période d'adaptation des cardiopathies, de réglementer la quantité des boissons ingérées, puisque leur élimination se fait dans les conditions normales. Mais quand le cœur commence à devenir insuffisant, il faut veiller à ce que cette quantité soit réduite, surtout dans la journée, pour éviter les effets de la surcharge pléthorique qu'entraîne la station verticale. Par contre il n'y a pas d'inconvénient à ce que les malades prennent au moment de se mettre au lit des boissons en quantité suffisante pour combler le déficit de la journée.

La restriction des boissons doit être plus sévère pour les raisons indiquées précédemment chez les sujets atteints de sclérose rénale confirmée, ou à son début. Il faudra surtout recommander que les boissons ne soient pas prises à doses massives, ce qui pourrait provoquer des à-coups d'hypertension avec les accidents qui en résultent. Au cours de nos recherches, nous avons vu, et Courtellemont a rapporté un fait du même ordre, que parfois l'absorption de 5 à 600 gr. d'eau suffit pour produire chez de pareils sujets des vomissements, de la céphalée, des vertiges, des palpitations ou même de l'œdème

pulmonaire. Des troubles semblables ont été signalés jadis à maintes reprises au cours des cures hydro-minérales alors qu'on soumettait les malades dès leur arrivée à des ingestions intempestives d'eau et qu'on leur recommandait en plus de longues promenades dans le but soi-disant de favoriser l'élimination des liquides. Or cette pratique ou en d'autres termes l'orthostatisme lui est tout justement contraire.

Hypertension Artérielle

De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale (En collab. avec M. le Dr NOBÉCOURT, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 janvier 1897).

Hypertension (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôp.*, 5 février 1904).

Hypertension (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 19 février 1904).

Hypertension (*Congrès français de Médecine*, VIIe session, octobre 1904).

La tension artérielle dans le saturnisme aigu et chronique (*Semaine Médicale*, 30 novembre 1904).

Des effets mécaniques de l'hypertension sur le système cardio-aortique (*Semaine Médicale*, 10 mai 1905).

Sur l'hyperplasie surrénale des néphrites hypertensives (Note complémentaire) (En collab. avec M. le Dr AUBERTIN, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 février 1906).

Tension artérielle dans l'éclampsie (En collab. avec M. le Dr LEQUEUX, *Soc. d'Obstétrique de Paris*, 15 février 1906).

De la pression artérielle pendant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches (*Soc. d'Obstétrique de Paris*, 15 février 1906).

Sur un cas d'éclampsie survenue un mois après l'accouchement (*Soc. d'Obstétrique de Paris*, 15 févr. 1906).

La tension artérielle. Angine de poitrine (*Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 22 juin 1906).

Hypertension. Hypertrophie cardiaque et hypertrophie surrénale dans les néphrites syphilitiques (*Tribune Médicale*, 18 août 1906).

« Epistaxis » méningées au cours des maladies hypertensives (En collab. avec M. le Dr ESMEIN, H. *Tribune Médicale*, 24 novembre 1906).

Eclampsie puerpérale et tension artérielle (*Semaine médicale*, 13 mars 1907).

Sclérose généralisée de l'artère pulmonaire avec athérome. Rôle de l'hypertension dans la genèse de l'artério sclérose (En collab. avec M. le Dr GIROUX, *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 24 juillet 1908).

L'hypertension artérielle a été signalée par Senhouse Kirkes et surtout par Traube avant l'introduction dans la clinique des méthodes sphygmomanométriques. Depuis, elle a été l'objet de nombreux travaux. On est aujourd'hui d'accord sur sa très grande fréquence et ses principales manifestations, mais non sur sa pathogénie. Mon Maître

Potain s'en est particulièrement occupé et c'est à son exemple que nous avons commencé à nous intéresser aux principales manifestations de l'hypertension et aux problèmes qu'elle soulève.

Nous avons étudié l'hypertension dans ses deux formes principales : la forme paroxystique aiguë et la forme chronique et permanente.

La *forme paroxystique aiguë* de l'hypertension s'observe au cours de l'éclampsie et du saturnisme aigu. Avec M. Nobécourt nous avons signalé ce fait pressenti par certains auteurs, mais non démontré par eux que l'hypertension est constante au cours de l'éclampsie, surtout au moment des accès. Cette notion a été confirmée par MM. Queirel, Pinard, Wiessner, Zweifel, Pal et plus récemment par MM. Chirié, Wallich, Donaldson et Bailey.

Parfois la pression ne s'élève qu'à l'approche des crises pour passer de 15 ou 16 cm. à 18 ou 20 et même 25, ou bien elle est continue, mais s'exagère quand les accidents convulsifs éclatent. Il est rare qu'elle fasse défaut et cela ne se voit, comme le dit Chirié, que chez des femmes très jeunes pendant le travail ou après la délivrance et dans ce cas le pronostic est toujours bénin. Après la guérison de l'éclampsie la pression revient à son chiffre normal, parfois assez rapidement ou lentement. C'est ainsi que nous avons constaté une pression de 23 cm. chez une femme accouchée depuis 8 jours qui, depuis ce moment, n'avait pas présenté un nouvel accès, mais dont les urines contenaient encore une assez forte quantité d'albumine.

Complétant nos études sur ce sujet, nous avons ultérieurement montré que les accidents concomitants, hémianopsie et amaurose subite, aphasie transitoire, troubles mentaux, ne sont, eux aussi, que les manifestations de l'hypertension artérielle et nous avons établi leur analogie avec les accidents que l'on constate au cours du saturnisme aigu, lequel coïncide lui aussi avec une élévation notable de la pression artérielle.

L'hypertension artérielle chronique, qui a été l'objet d'un rapport présenté au Congrès de Médecine en 1904, s'accompagne de troubles dus, les uns à des lésions organiques rénales ou cardiaques qui se développent à la faveur de l'hypertension, les autres à des accidents intercurrents, semblables dans leurs manifestations à ceux des formes aiguës de l'éclampsie : amaurose soudaine, paralysies transitoires, crises convulsives, hémorragies viscérales ou cérébrales, imputés à

tort à des intoxications. Mais comme l'a fait remarquer Widal, même quand il s'agit de malades brightiques avérés, nombre de ces accidents ne sont pas d'origine organique ou toxique et s'il est sûr, par exemple, que la rétinite albuminurique et la névrite optique sont directement imputables à la lésion rénale, par contre l'amaurose soudaine qui survient dans les mêmes circonstances et qui est indépendante de toute altération du fond de l'œil ne peut tenir qu'aux modifications de la pression artérielle et au spasme des vaisseaux du cerveau. Il n'est pas douteux non plus que les hémorragies méningées, soit massives, soit parcellaires, pour ainsi dire, que nous avons décrites avec Esmein sous le nom d'épistaxis méningées n'ont rien à faire avec un trouble de la perméabilité rénale et qu'elles sont dues exclusivement aux modifications de la pression artérielle qui l'accompagnent.

Nous avons insisté d'une façon toute particulière sur le rôle de l'hypertension dans la genèse de l'hémorragie cérébrale et nous avons montré que dans la forme vasculaire pure, pour ainsi dire, cette complication est presque de règle ; encore cette relation est-elle plus fréquente qu'on ne le croit, car dans une note présentée récemment à l'Académie nous avons signalé ce fait que le coma a pour effet d'abaisser la pression. C'est ainsi que nous l'avons vu tomber à 15 cm. Hg chez une femme qui auparavant présentait une hypertension artérielle de 25 à 26 cm. Hg. Comment aurait-on pu imaginer, si on ne l'avait pas su, que l'hypertension artérielle était la véritable cause de l'hémorragie cérébrale ?

Les relations de l'hypertension artérielle avec les manifestations cérébrales ont fait l'objet d'une thèse importante de notre ancien interne, le Dr Foy.

Mais, ainsi que nous l'avons dit, si tout le monde est d'accord sur les fâcheux effets de l'hypertension artérielle, il n'en est pas de même en ce qui concerne sa *pathogénie*. Senhouse Kirkes et Traube la considéraient comme primitive, c'est à dire comme indépendante de toute lésion organique mais sans expliquer son mécanisme. Huchard l'attribua à un régime alimentaire défectueux, notamment à l'abus des aliments carnés. Ultérieurement il abandonna cette interprétation manifestement inexacte.

Actuellement la grande majorité des cliniciens et des anatomo-pathologistes admettent que l'hypertension est consécutive à la néphrite scléreuse. Cette théorie s'appuie sur deux arguments princi-

paux : la fréquence des altérations du rein constatées à l'autopsie et les troubles de la fonction rénale relevés pendant la vie.

Le premier de ces arguments n'est pas démonstratif. Il n'aurait de valeur que si les altérations du rein étaient constantes. Or, elles font souvent défaut, aussi bien dans les formes aiguës que dans les formes chroniques de l'hypertension artérielle.

Nous rappellerons à ce sujet l'observation rapportée par Ménétrier, laquelle a trait à un homme qui succomba au cours d'une encéphalopathie saturnine, à la suite d'accidents convulsifs, et dont la pression mesurait 260 m/m. Hg. L'examen anatomique montra l'intégrité à peu près complète des reins.

En 1905, MM. Widal et Boidin ont publié le fait d'une malade atteinte d'hypertension artérielle et d'athérome généralisé, à l'autopsie de laquelle les reins ne présentaient aucune lésion apparente à l'œil nu. Histologiquement les glomérules étaient sains et on ne constatait qu'une très minime sclérose inter-tubulaire.

MM. Froin et Rivet ont également noté l'absence d'altérations rénales chez des individus morts d'hémorragie cérébrale et atteints d'hypertension artérielle.

Le deuxième argument n'est pas plus probant. Les troubles dans le fonctionnement du rein : retard dans l'excrétion de l'urine, présence d'albumine ou de cylindres, sont, il est vrai, habituels chez les hypertendus, mais ils peuvent manquer à toutes les phases de la maladie. Mieux encore, il arrive que la perméabilité rénale, contrôlée au moyen des épreuves les plus diverses, soit absolument normale et, à maintes reprises nous n'avons constaté chez des sujets, présentant comme seul accident une élévation anormale de la pression, aucune modification dans l'élimination du bleu ou des liquides ingérés. Comment concilier le diagnostic de néphrite scléreuse, c'est à dire d'une lésion systématique et progressive avec l'intégrité des fonctions rénales et avec ce fait que de pareils sujets peuvent fournir sans incident une carrière de 10 ou 15 ans et même plus ?

D'ailleurs à supposer réelles les relations entre les lésions du rein et l'hypertension artérielle il resterait à indiquer le lien qui les unit. Traube avait cru tout d'abord le trouver dans l'obstacle que les lésions artérielles provoquent dans la circulation du rein, mais il renonça vite à cette interprétation, l'expérimentation lui ayant montré que la gêne

apportée dans un domaine circulatoire aussi restreint n'est pas capable d'influer notablement sur le régime de la pression.

Depuis on a invoqué le rôle des poisons retenus dans l'organisme. Mais on a été fort en peine de préciser celui qu'il fallait plus spécialement incriminer. Riva-Rocci a étudié dans la clinique de Forlanini l'action de toutea les substances qui peuvent être retenues au cas d'imperméabilité rénale et il n'en a trouvé aucune qui fût capable d'élever d'une façon durable la pression artérielle. Ascoli n'a pas eu plus de succès.

Pour ces raisons nous nous sommes toujours refusé à faire dépendre l'hypertension artérielle de troubles de la fonction du rein, et, conformément à la théorie de Traube, nous pensons que l'hypertension artérielle est à son début primitive ou fonctionnelle et que les lésions organiques n'en sont que la conséquence. Toutefois cette interprétation soulève deux problèmes : le premier celui de la nature de l'hypertension, le second celui des rapporta que les lésions organiques peuvent avoir avec elle. Nous les avons abordés successivement dana nos divers travaux.

En 1904, à la suite de recherches sur la coexistence de l'hyperplasie surrénale et de la néphrite chronique hypertensive, nous avons attribué l'hypertension à une suractivité des capsules surrénales, considérant ainsi cette affection comme une sorte de contre-partie de l'insuffisance surrénale aiguë et chronique ou maladie d'Addison. La même altération a été constatée par d'autres observateurs, notamment par Josué, par Aubertin et Ambard, par Ménétrier et Bloch, par Widal et Boidin.

Sans entrer dana les discussions auxquelles a donné lieu la question de savoir si c'est aux lésions corticales ou aux lésions médullaires qu'il faut donner la préférence, nous dirons seulement que deux hypothèses principales prétendent actuellement expliquer le rôle de l'hyperplasie surrénale. D'après la première soutenue tout d'abord par nous, l'hyperplasie commanderait l'hypertension ; d'après la seconde, plus communément admise, l'hypertension serait d'origine surrénale et l'hyperplasie traduirait la réaction anti-toxique de ces glandes vis à vis des poisons retenus dans l'organisme. Cette interprétation adoptée par Gaillard et par Gouget nous paraît inacceptable en raison de l'inconstance des lésions rénales.

Depuis nous avons modifié notre assertion primitive, l'observation

nous ayant montré ainsi qu'à d'autres auteurs, que les lésions surrénales peuvent faire défaut dans les formes aiguës ainsi que dans les formes chroniques de l'hypertension et nous pensons aujourd'hui que celle-ci, pour ne pas être toujours liée à une altération des capsules, n'en est pas moins d'origine adrénalinique, ou en d'autres termes qu'elle est due à une modification des organes chromaffines producteurs d'adrénaline.

On sait en effet que les capsules surrénales ne sont, comme Kohn l'a prouvé, qu'un des éléments d'un système d'organes disposés le long du sympathique et apparentés par des réactions colorantes communes. Ces organes dits chromaffines ont pour fonction primordiale de subvenir à la tonicité des éléments musculaires élastiques, peut-être dans tout l'organisme, mais en tous cas dans le domaine du sympathique, notamment dans l'appareil cardio-vasculaire.

Or c'est le trouble dans le fonctionnement de ce système qui, à notre avis, provoque à son début l'hypertension artérielle, trouble qui, dans certains cas, est accompagné de lésions organiques des capsules et qui dans d'autres peut en être indépendant, l'anatomie ne nous donnant pas encore le moyen de déceler des altérations de tout ou partie du système chromaffine à la période initiale de l'hypertension artérielle. La relation que nous invoquons n'en est pas moins réelle; les preuves en sont nombreuses.

Nicholson a montré qu'il y a chez la femme enceinte une sorte d'antagonisme entre le fonctionnement du corps thyroïde et celui des capsules surrénales. Si l'action de l'un de ces systèmes glandulaires vient à prédominer, il en résulte toute une série d'accidents : d'une part l'hypertrophie thyroïdienne bien connue de la grossesse pouvant aller jusqu'au goître exophtalmique, de l'autre l'élévation anormale de la pression. Ne sait-on pas d'ailleurs que l'appareil chromaffine est particulièrement riche chez la femme et qu'elle possède des organes particuliers, véritables réservoirs d'adrénaline dont certains, agglomérés au voisinage de l'utérus, comme les corps de Marchand, sont très probablement destinés à provoquer la vaso-constriction et l'arrêt des hémorragies quand l'utérus s'est vidé de son contenu.

Les recherches expérimentales ne sont pas moins démonstratives. Loeper a montré que l'injection répétée d'adrénaline provoque de la bradycardie, de l'apoplexie myocardique, de la sclérose des coronaires et de l'hypertrophie de la surrénale; Gouget, Aubertin que le satur-

nisme expérimental et que l'alcoolisme sont suivis d'une augmentation considérable du volume des capsules. Blum a signalé l'existence d'un diabète d'origine surrénale. Or les hypertendus présentent très fréquemment des poussées de glycosurie médiocrement abondante et transitoire, analogues à celles que l'on détermine expérimentalement. Aussi n'est-il pas surprenant que l'on ait noté parfois chez les femmes éclamptiques la présence du sucre dans l'urine. On sait enfin que les accès œdémateux pulmonaires qui compliquent si souvent l'hypertension artérielle ressemblent absolument à ceux qu'Hallion et Nepper ont provoqué chez l'animal à la suite d'injections d'adrénaline.

Partant de ces données, on a supposé que le fonctionnement exagéré du système chromaffine devait se traduire par la présence dans le sang d'un excès d'adrénaline, mais les recherches faites sur ce sujet n'ont pas jusqu'ici donné des résultats définitifs. Les procédés chimiques étant de l'avis de tous manifestement insuffisants on a eu recours à des procédés dits biologiques, basés sur la propriété qu'a l'adrénaline de faire contracter les fibres musculaires et élastiques. Or, Brokling et Trendelenburg l'ont trouvée normale chez la femme enceinte et les hypertendus artério-scléreux, diminuée dans la néphrite hypertensive. Stewart a fait des constatations analogues et contraires à la théorie que nous soutenons, si ce dernier auteur n'avouait pas lui-même que l'on ne dispose pas actuellement de moyens propres à déceler l'adrénaline dans le sang de la circulation générale et à en préciser les variations. Ce sujet demande donc de nouvelles études.

Il reste maintenant à démontrer que les lésions organiques si habituelles à l'autopsie des sujets hypertendus sont bien la conséquence et non la cause de l'hypertension artérielle. L'anatomie pathologique, l'expérimentation et la clinique en fourniront les preuves.

L'absence de lésions rénales à la suite de l'hypertension aiguë ou même de l'hypertension chronique, pour être exceptionnelle, n'en est pas moins assez fréquente et c'est, comme nous l'avons dit, un argument de haute valeur, contre la théorie qui fait dépendre l'hypertension de ces sortes de lésions. Toutefois il est beaucoup plus habituel de constater des altérations du rein. Or, quand il s'agit d'hypertension aiguë comme l'éclampsie, ces altérations, de par leur nature et leur disposition, ne rappellent en rien celles que l'on voit communément dans les néphrites. Le rein des éclamptiques présente l'analogie la plus

complète avec celui des animaux chez lesquels on a provoqué une compression de l'artère rénale ou autrement dit une suppression brusque des fonctions du rein, en d'autres termes, c'est l'hypertension qui fait le rein des éclamptiques et non le rein des éclamptiques qui crée l'hypertension.

Dans l'hypertension chronique, les lésions ont un tout autre aspect. Elles sont non épithéliales mais vasculaires et le mot de néphrite assez impropre sous lequel on les désigne ne convient qu'aux épisodes surajoutés inflammatoires survenus au cours d'une sclérose progressive, épi-phénomène elle-même de la sclérose artérielle généralisée. Or, cette sclérose peut être réalisée par l'injection d'adrénaline dans le sang ou simplement par l'élévation anormale de la pression.

Traube a fait remarquer que la sclérose de l'artère pulmonaire, exceptionnelle comme l'on sait, n'est pas rare chez les sujets atteints de rétrécissement mitral chez lesquels la pression dans la circulation pulmonaire, est du fait de la lésion cardiaque, anormalement élevée. Nous avons publié avec Giroux un cas de cet ordre; Laubry et Parvu en ont rapporté un autre. L'un d'eux concernait une jeune femme atteinte d'un rétrécissement double mitral et tricuspidien à l'autopsie de laquelle on trouva un athérome généralisé du tronc et des branches de l'artère pulmonaire, alors que le système artériel aortique était remarquablement sain. Cet exemple n'illustre-t-il pas d'une manière saisissante le rôle de l'hyper-pression sur la genèse des lésions vasculaires, justifiant ce que nous avons dit à son sujet, à savoir que la sclérose des vaisseaux suit l'hypertension, comme l'ombre suit le corps.

L'expérimentation en a également donné la confirmation. Josué, dans des expériences aujourd'hui classiques, a déterminé au moyen d'injections d'adrénaline, dont l'action hypertensive est bien connue, des altérations des parois des vaisseaux dont l'étendue et la profondeur étaient en proportion avec le nombre des injections et la durée de l'expérience. Krilow a provoqué une augmentation de la pression en pratiquant des injections d'ergot de seigle chez un animal suspendu pendant un temps prolongé par les extrémités postérieures, suivant le procédé de Blatz. Sur 3 agneaux en expérience il a constaté une hypertrophie du cœur avec dilatation de la partie supérieure de l'aorte dont les parois étaient notablement épaissies. Enfin A. Carrell et Guthrie ont réalisé une artério-sclérose purement mécanique par une simple transplantation uniterminale dirigeant le sang d'une artère à

travers un réseau veineux de capacité relativement petite, ou autrement dit en élevant la pression sanguine dans l'artère. Dans ces conditions, la paroi du vaisseau réagit d'abord contre l'hypertension par une hypermyotrophie et la sclérose adventielle et intimale se développe ultérieurement. N'est-ce pas la reproduction expérimentale de ce que l'on constate dans le cœur et les vaisseaux de l'homme malade ?

En résumé nous pensons que l'hypertension artérielle est constituée à son début par des troubles résultant d'un fonctionnement exagéré du système chromaffine de l'économie, suivi à plus ou moins brève échéance, de lésions rénales et vasculaires considérées à tort comme le substratum anatomique de l'hypertension.

Arythmies

Pouls lent permanent (*Gazette hebdomaire*, 25 janvier 1890).

Pouls lent permanent. Considérations cliniques et physiologiques (En collab. avec M. le Dr Bureau, *Soc. de Biologie*, 11 février 1893).

Tachycardie d'origine indéterminée (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Société de Neurologie*, 5 juillet 1902).

De certaines arythmies cardiaques, en rapport avec les données nouvelles de la physiologie (*Presse médicale*, 14 février 1903).

Pouls lent d'origine myocardique (Herzblock) (en collab. avec M. le Dr Esmein, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 25 janvier 1907).

Contribution à l'étude des arythmies. Le pouls lent et l'épreuve de l'atropine (*Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôpitaux*, 26 juillet 1907).

Battements de cœur et arythmies (*Semaine medicale*, 20 octobre 1909).

Phases évolutives du syndrôme de Stokes-Adams en rapport avec les altérations du faisceau de His (en collab. avec M. le Dr Esmein, *Bull. et Mém. de la Soc. Medic. des Hôp.*, 27 novembre 1908).

Pathogénie de la tachycardie paroxystique. Étude historique et critique (*Arch. des mal. du cœur*, novembre 1909).

Arythmie respiratoire et ses formes cliniques (*Bull. et Mem. de la Soc. Médic. des Hôpitaux*, 3 décembre 1909).

Étude physiologique d'un cas de pouls lent permanent à l'aide des divers procédés d'inscription (en collab. avec MM. les Drs A. Clerc et Ch. Esmein, *Bull. et Mem. de la Soc. médic. des Hôpitaux*, 17 décembre 1909).

Un cas de tachycardie paroxystique avec lésion du « faisceau primitif du cœur » (en collab. avec M. le Dr Esmein, *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp.*, 17 décembre 1909).

Des bradycardies (en collab. avec M. le Dr Esmein, Rapport présenté au *XIIIe Congrès de Médecine*, Paris, Masson et Cie, 1910).

Pronostic et traitement des arythmies (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.* 1911, p. 3).

Tachychardie paroxystique de type auriculaire (en collab. avec M. le Dr Pezzi, *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris,* 22 mars 1912).

LES ARYTHMIES (Leçons publiées par le Dr Esmein. 1 volume in-8° de 450 pages avec 48 tracés. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1911).

Thèses publiées sous notre inspiration :

Dr Esmein, Paris, 1908 : *Du ralentissement permanent ou temporaire du pouls par lésion intra-cardiaque.*
Dr Leconte, Paris 1911 : *L'extra-systole.*
Dr Magniel, Paris 1912 : *Forme auriculaire de la tachycardie paroxystique.*
Dr Clarac, Paris 1913 : *L'arythmie complète.*
Dr Donzelot, Paris 1916 : *Les tachycardies paroxystiques.*

L'introduction de la méthode graphique dans la clinique due à Marey en 1863 marque une date mémorable dans l'étude des maladies du cœur. Cette méthode, bornée d'abord à l'inscription du pouls au moyen du sphygmographe, fût perfectionnée par Potain qui lui adjoignit à la façon des physiologistes l'inscription simultanée des battements du cœur, des artères et des veines. Toutefois la méthode graphique ne fût entre ses mains qu'une méthode de contrôle destinée à confirmer ou à infirmer des hypothèses. Il ne semblait pas qu'elle pût faire davantage.

Des découvertes faites simultanément, à la fin du siècle dernier, en physiologie et en médecine lui donnèrent un nouvel essor.

A cette époque, Gaskell et Engelmann émirent l'idée que les fibres myocardiques étaient douées de toutes les propriétés attribuées jusque-là aux éléments nerveux, que le cœur n'était pas complètement asservi aux ordres du système nerveux et qu'il pouvait, suivant les circonstances, les modifier ou s'y soustraire. Cette théorie, qualifiée de myogène par opposition à la théorie neurogène, universellement admise, suscita des hypothèses variées, les unes exactes et les autres fausses, mais également utiles en raison des travaux qu'elles nécessitèrent pour les détruire.

La théorie myogène trouva un puissant appui dans les recherches de His junior, qui signala l'existence entre l'oreillette et le ventricule d'un faisceau de fibres musculaires dont le rôle est de transmettre la contraction l'une à l'autre. Plus tard on vit que ces fibres sont en continuité vers leur extrémité supérieure avec des éléments de structure

analogue, vers leur extrémité inférieure avec les fibres de Purkinje, le tout figurant un système coordonné, vestige du tube cardiaque primitif de l'embryon inclus dans le cœur de l'adulte.

Ces notions éclairèrent d'un jour nouveau la physiologie du cœur. Elles permirent de comprendre le mécanisme de la progression du stimulus moteur depuis l'embouchure des veines caves dans l'oreillette jusqu'à l'origine des systèmes artériels dans le ventricule; elles élucidèrent le rôle des propriétés reconnues aux fibres myocardiques : l'excitabilité, la conductibilité, la contractilité ou pouvoir, pour ces fibres, de réagir à l'excitation, de la transmettre aux fibres avoisinantes et de la transformer enfin en contraction.

Les conditions qui règlent l'activité du cœur sont donc extrêmement nombreuses et si l'une d'elles vient à manquer, il doit nécessairement en résulter des modifications dans son rythme : accélération ou diminution du nombre des battements, inégalité dans leur amplitude ou de l'intervalle qui les sépare, etc. L'étude des arythmies prit dès lors une importance particulière et les méthodes graphiques parurent à tous le procédé le plus apte à faire connaître le mode de fonctionnement du cœur sain ou malade.

C'est l'idée qui a inspiré nombre d'auteurs. Mackenzie, Thomas Lewis en Angleterre, Wenckebach en Hollande, Erlanger, Hewlett en Amérique, Hoffman, Hering en Allemagne, etc... ont appliqué les ressources de l'inscription graphique à l'étude des arythmies et ont considérablement développé nos connaissances à leur sujet.

A l'école de notre maître Potain nous avions appris à connaître les ressources de la méthode graphique. Aussi fûmes-nous un des premiers à y avoir recours dès que les progrès de la physiologie lui eurent ouvert une voie nouvelle. Avec la collaboration de plusieurs de nos élèves, nous avons étudié les principales variétés cliniques des arythmies, précisé leurs caractères et leur signification.

Avec M. Esmein, dès 1907, nous avons montré le rôle des lésions du faisceau de His dans le *ralentissement permanent du pouls* ou *syndrôme d'Adams-Stokes*. On n'avait jusque-là publié que peu d'observations caractéristiques avec examens anatomiques à l'appui. La nôtre était tout à fait démonstrative. Elle concernait un sujet syphilitique chez lequel il existait une lésion scléro-gommeuse de la partie supérieure du faisceau interrompant les communications avec le reste de ce faisceau. Le système nerveux central et périphérique était absolument

sain. Cette observation a servi à établir l'origine myocardique de certains ralentissements du pouls.

Dans une autre communication, faite également avec M. Esmein, nous avons attiré plus particulièrement l'attention sur les phases évolutives du syndrôme d'Adams-Stokes, d'origine myocardique. Nous avons insisté notamment sur son évolution en deux étapes ; dans la première la bradycardie n'est pas fixe et à de certains moments elle est entrecoupée de phases paroxystiques pendant lesquelles surviennent les accidents syncopaux. Dans la seconde, la bradycardie prend le caractère permanent. La dissociation des contractions de l'oreillette et des ventricules est absolue et les pertes de connaissance disparaissent. Ces caractères évolutifs ont été signalés par d'autres auteurs. On en a contesté la valeur, mais sans raison semble-t-il et s'il est certain que parfois le syndrôme d'Adams-Stokes ne s'accompagne d'accidents syncopaux à aucune période de son évolution, si d'autre part elle peut en provoquer dans la période de bradycardie permanente, cependant d'une façon générale les phénomènes évoluent bien, dans l'immense majorité des cas, de la façon que nous avons indiquée.

Ajoutons encore que nous avons perfectionné les moyens de diagnostic permettant de reconnaître le véritable pouls lent des ralentissements accidentels du pouls, dus notamment aux manifestations extra-systoliques. A cet effet, nous nous sommes adressé aux inscriptions multiples, à l'électrocardiographie et nous avons surtout employé un moyen inauguré il y a plus de 30 ans par Fr. Franck et abandonné par la suite, qui consiste dans l'emploi de l'atropine.

L'épreuve de l'atropine permet de distinguer les bradycardies myocardiques des bradycardies nerveuses ou totales. Dans le premier cas en effet elle est négative, c'est à dire que l'atropine n'accélère pas les contractions. Dans le second, elle est positive. Cette épreuve présente, il est vrai, nombre de modalités qui, loin d'en diminuer la valeur, l'augmentent plutôt, mais à condition d'être bien fixé sur la signification de chacune d'elles. Les études faites récemment, à la suite des travaux de Fredericq sur les dissociations neuro-musculaires ont montré le parti que l'on peut tirer de ces modes d'examen dans l'étude des diverses formes de bradycardies.

Nous avons appliqué également les ressources de la méthode graphique et de l'électrocardiographie à l'étude des *Tachycardies paroxystiques*. Nous avons fait connaître leurs caractères cliniques,

les conditions dans lesquelles elles apparaissent, les traitements qu'on leur a opposés. On sait d'autre part que cette affection, contrairement à la bradycardie, ne semble pas avoir de substratum déterminé. Peut-être cette conclusion est-elle prématurée, car il existe des cas où l'on a constaté à l'autopsie des lésions, non destructives, mais irritatives, du faisceau de His. Nous en avons rapporté un avec M. Esmein. Nous ne lui avons attribué d'ailleurs qu'une valeur documentaire. La thèse de M. Donzelot sur les tachycardies paroxystiques, faite sous notre inspiration, renferme toutes les notions que l'on possède aujourd'hui sur cette arythmie si curieuse et si fréquente.

M. Leconte a fait sur notre conseil un travail identique en ce qui concerne l'*Extra-systole*, la plus banale mais la plus incommode peut-être des arythmies en raison des sensations subjectives qu'elle provoque. Ces sensations nous nous sommes attaché à les décrire. Nous y avons, parait-il, assez bien réussi puisque Wenckebach a avoué n'avoir rien à ajouter ou à changer à notre description.

Les extra-systoles, avons-nous dit, peuvent survenir inopinément pendant le repos ou à l'occasion d'un mouvement, si léger soit-il, comme le passage de la position assise ou couchée à la position debout ou inversement. D'autres fois c'est aucours de la digestion, surtout si celle-ci est laborieuse, qu'elles apparaissent, ou bien sous l'influence d'une émotion même insignifiante. Enfin l'appréhension qu'ont les malades de les voir revenir suffit chez certains d'entre eux à en provoquer le retour.

La sensation qu'ils accusent alors est composée de deux éléments qui sont le battement du cœur et l'angoisse.

Le battement du cœur consiste dans la perception instantanée, fugace et non douloureuse d'un choc en pleine région précordiale. Il est l'objet de la part des malades des désignations les plus diverses. Ils le comparent à une sorte de coup de bélier, un spasme, des torsions subites du cœur, dus à un afflux soudain de sang, mais ce que l'on note également dans toutes ces descriptions, c'est la brièveté, l'instantanéité même de la perception non pénible, mais incommode de ce trouble du rythme.

A cette sensation fait suite immédiatement l'angoisse. Elle est constituée par un malaise indéfinissable, par une défaillance passagère, un peu analogue à celle que l'on éprouve dans le mouvement de descente d'une balançoire et elle s'accompagne d'un sentiment confus

de crainte. Le malade est conduit à examiner son pouls; il en constate la suspension momentanée après le choc ressenti dans la poitrine, ce qui contribue à augmenter son alarme, puis aussitôt après le rythme normal reprend son cours jusqu'à ce qu'une nouvelle extrasystole et une nouvelle intermittence reproduisent les mêmes effets.

Il est facile d'établir le rapport entre les sensations perçues et les divers moments de l'arythmie extra-systolique. Le choc de la région précordiale correspond à la contraction surajoutée et le sentiment d'angoisse est contemporain du repos compensateur. L'un est local et a exclusivement le cœur pour siège; l'autre est diffus et intéresse toute la circulation. C'est pour cela qu'il se traduit sous la forme d'une sorte de défaillance.

Le syndrome constitué par l'extrasystole affecte des variétés diverses suivant l'impressionnabilité du sujet et la plus ou moins grande intensité du phénomène anormal.

Tous les malades, à l'Hôpital comme à la ville, sont exposés à souffrir de cette arythmie, mais tous ne la ressentent pas de la même façon. Les premiers, peu habitués à s'écouter, s'en plaignent à peine et souvent même l'ignorent; les autres, plus attentifs aux battements de leur cœur, en sont beaucoup plus incommodés.

Parmi ces derniers, les plus frappés sont ces psychopathes qui vivent dans un état perpétuel d'angoisse morbide et qui n'attendent que l'apparition d'un trouble quelconque pour lui attribuer une signification pathologique. Il est bien rare que ces sujets, visiteurs assidus des cabinets médicaux, ne passent pas par la « phase cardiaque » de leurs préoccupations psychiques, jusqu'au jour où un phénomène morbide nouveau attirant leur attention sur un autre organe leur fait oublier leurs soucis antérieurs pour les conduire à des angoisses d'un autre ordre.

S'il est enfin des sujets qui se trouvent plus particulièrement prédisposés à souffrir de l'extrasystole et à en concevoir des craintes, ce sont à coup sûr les médecins eux-mêmes. Pour être autant que personne avertis que la perception sensible d'un battement cardiaque n'implique pas nécessairement une affection de l'organe, ils n'en sont pas moins des victimes très habituelles des sensations anormales que détermine l'extra-systole.

Les extra-systoles peuvent, d'après leur intensité, affecter trois degrés différents.

Dans la forme la plus atténuée, le battement cardiaque est à peine

sensible. Il faut pour le percevoir que le malade y prenne garde, car la sensation d'angoisse est très peu accusée.

Dans un deuxième degré, la sensation pénible, partie de la région précordiale, s'irradie vers la partie supérieure de la poitrine et surtout derrière le sternum. Elle remonte jusqu'au larynx et provoque une sorte de petite strangulation, extrêmement passagère. Parfois même, il se produit un phénomène curieux que nous avons constaté à de nombreuses reprises : c'est l'existence d'une petite toux convulsive constituée par un ou deux accès qui coïncident exactement avec le moment où l'extrasystole se produit et atteint la gorge.

Dans un troisième degré, l'irrégularité cardiaque est suivie d'un soubresaut violent, d'une angoisse profonde qui diffuse dans tout l'organisme et qui entraîne une sorte d'ébranlement passager du cerveau avec obnubilation et menace de lipothymie.

Parfois enfin la sensation d'angoisse existe seule. Le sujet n'a pas conscience de la contraction cardiaque anormale si ce n'est par l'examen de son pouls qui lui révèle alors la présence d'une intermittence.

A côté de ces formes, il en est deux autres atypiques qui sont d'un grand intérêt au point de vue du diagnostic et de la signification erronée et fâcheuse qu'on serait tenté de leur attribuer.

La première, c'est l'angine de poitrine extrasystolique. Nous disons angine de poitrine, car c'est bien d'elle qu'il s'agit avec tous ses éléments caractéristiques. Le syndrome débute par une sensation pénible de spasme ou de torsion dans la région précordiale, due à l'extra-contraction. Immédiatement après surviennent des irradiations douloureuses qui gagnent l'épaule gauche et le bras du même côté. Quant à l'angoisse, elle ne fait pas défaut non plus, car elle constitue un des symptômes les plus constants de l'extrasystole.

Etant donnée cette très grande analogie avec l'angor, on pourra, et si l'on n'y prend pas garde, confondre un phénomène sans importance comme celui de l'extrasystole avec le grand syndrome angineux de l'aortite ou de la distention aiguë cardiaque. Comment se fait-il que l'extrasystole puisse simuler à s'y méprendre l'angine de poitrine ? pour des raisons faciles à comprendre.

Comme tous les autres muscles de l'économie, le cœur n'est pas doué de sensibilité, mais comme eux également il est capable sous l'influence d'un spasme de donner naissance à des phénomènes dou-

loureux, Or, l'extra-systole est un véritable spasme du cœur, spasme qui met en jeu la réflectivité du plexus cardiaque. A partir du moment où ce réflexe a été sollicité, la sensation douloureuse doit nécessairement gagner les centres pour s'irradier ensuite par voie centrifuge dans les nerfs périphériques en relation avec le plexus. Dès lors l'angine de poitrine se trouve constituée de toutes pièces et, comme on le voit, l'extra-systole possède tout ce qu'il faut pour la réaliser.

Ce qui permet de différencier l'angine extrasystolique des autres maladies, c'est ce fait que la douleur n'est pas influencée par la marche, qu'elle naît spontanément au repos, qu'il se passe de longues périodes sans qu'elle se reproduise et qu'enfin elle est instantanée et soudaine et qu'elle coïncide avec l'irrégularité particulière qui lui donne naissance.

La deuxième forme atypique du syndrome extra-systolique consiste dans l'apparition de phénomènes lipothymiques ou même syncopaux. Ceux-ci pourraient être indûment rattachés à un ralentissement permanent du pouls ou maladie d'Adams-Stokes, étant donné que ces phénomènes coïncident très souvent avec une lenteur plus ou moins réelle du pouls, autrement dit avec un faux pouls ralenti extrasystolique.

Comme nous l'avons dit, il n'est pas rare qu'il existe chez la plupart des sujets, au moment où une extrasystole se produit, une obnubilation très passagère. Mais généralement les choses ne vont pas plus loin. Dans certains cas cependant, lorsque la pause du pouls est un peu plus prolongée, il en résulte une ischémie des centres nerveux qui peut donner lieu à un vertige réel avec tendance syncopale. La perte de connaissance même, pour être rare, n'est pas exceptionnelle. Ces accidents coïncident aussi bien avec les extrasystoles ventriculaires qu'avec les extrasystoles auriculaires, comme l'a montré Gallavardin.

Les indications que nous avons données relativement au diagnostic différentiel de la bradysphygmie extrasystolique et de la véritable bradycardie, permettront alors de faire aisément le diagnostic.

Nous ne citerons que pour mémoire les travaux que nous avons faits relatifs à l'*arythmie respiratoire* si souvent méconnue et attribuée à tort à quelque vice grave du cœur : au *pouls alternant*, à l'*arythmie complète*, laquelle a été de la part de notre regretté élève, le Dr Clarac, l'objet d'une monographie importante.

En 1911, nous avons fait à la Faculté une série de leçons sur les

arythmies. Nous avons exposé à ce sujet les connaissances déjà acquises et nos contributions personnelles. Ces leçons ont été recueillies et rédigées par notre ancien interne, M. Esmein, dans un volume qui a paru en 1911. Cet ouvrage a été rapidement épuisé et nous en préparons actuellement une deuxième édition.

Pathologie Cardiaque

LEÇONS CLINIQUES DU PROF. POTAIN.— Recueillies et rédigées par H. Vaquez, Chef de clinique (la Clinique médicale de la Charité, Masson et Cie, Paris, 1894).

Du cœur chez les jeunes sujets et de la prétendue hypertrophie de croissance (En collab. avec le Prof. Potain, *Semaine médicale*, 25 septembre 1895).

Causes de la mort qui survient à la suite de l'accouchement chez les femmes atteintes d'affection cardiaque (*Académie de Médecine*, 26 octobre 1897. Note présentée par M. le Prof. Potain).

Du cœur dans la grossesse normale (En collaboration avec M. Millet, interne des Hôpitaux, *Presse Médicale*, janvier 1898).

Syndrôme de Babinski. Association des troubles de la pupille avec les lésions de l'aorte (*Soc. Médic. des Hôpitaux*, 7 février 1902).

Diagnostic de la péricardite avec épanchement (*Tribune médicale*, 29 août 1903).

Insuffisance aortique traumatique survenue au cours d'un tabès fruste (En collab. avec M. le Dr Digne, *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 30 décembre 1904).

De l'asystolie survenant au repos. Rôle de la rétention chlorurée dans la pathogénie de l'insuffisance cardiaque (En collab. avec M. le Dr Digne, *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 23 juin 1905).

Cœur de Traube et hyperplasie médullaire des surrénales (En collab. avec M. le Dr Aubertin, *Soc. de Biologie*, 25 mai 1907).

Les grands syndrômes de l'insuffisance cardiaque (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, 1913, p. 753).

Comment se constitue une lésion valvulaire du Cœur (*Semaine médic.*, 18 février 1914).

L'angine de poitrine (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, 1915, p. 45).

Les causes de l'insuffisance cardiaque (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.* 1915, p. 317).

Nature et cause des accidents de la résorption des œdèmes (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, 1915, p. 361).

Formes cliniques des accidents pleuro pulmonaires chez les cardiaques (*Arch. des maladies du Cœur, des V. et du S.*, 1917, p. 1).

L'hypertrophie cardiaque et l'aptitude au service militaire (En collab. avec M. le Dr Donzelot, *Presse medicale*, 16 juin 1917).

Causes et traitement des insuffisances irréductibles du cœur (*Annales de la Faculté de Medecine de Montevideo*, juillet 1917).

L'aptitude fonctionnelle cardiaque du soldat (En collab. avec M. le Dr Donzelot, *Annales de Médecine*, juillet-août 1917, IV).

Endocardite à forme prolongée (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 déc. 1917).

Endocardite à forma infettiva prolungata (*Le malattie del cuore*, fasc. 10, 1917).

Affections congénitales du cœur (In Traité de médecine de MM. DEBOVE et ACHARD, t. II).

Des formes cliniques de l'endocardite maligne (*In Arch. des Mal. Cœur*, 1918, p. 337).

C'est dans le service de notre regretté maître, le Prof. Potain, que nous avons parcouru tous les grades de la carrière médicale. Nous avons été successivement son externe, son interne, son chef de laboratoire, son chef de clinique. Il a été pour nous à la fois, le maître, l'inspirateur et l'exemple. Sa mémoire nous est chère et nous serions fiers qu'à 20 ans de distance nous n'ayons pas trop démérité de notre maître.

En 1894, en témoignage d'une confiance dont nous sentons tout l'honneur, Potain nous chargea de présenter le seul ouvrage complet qui parut sous son nom « la Clinique médicale de la Charité » où il a réuni ses travaux et ceux de quelques-uns de ses élèves. Pour notre part nous y publiâmes les leçons cliniques de notre maître et un travail complet sur la Phlébite des membres. Cet ouvrage contient en plus deux études de Potain sur la physiologie du cœur et un mémoire de Fr. Franck sur l'action de la digitale. La réunion des travaux de ses élèves et amis avait causé à Potain une joie profonde : « Rien ne lui était plus agréable, comme il le disait, que cette publication en commun de travaux faits côte à côte et qu'une affection réciproque entourait des plus chers souvenirs. » Bien que je sois loin de me vouloir faire un mérite de la part que j'y ai prise, je ne la juge pas moins comme une des plus fructueuses de ma carrière, en raison des heures nombreuses que j'ai passées dans l'intimité de celui qui me dicta cette œuvre.

Potain voulut bien m'associer encore à quelques autres travaux, notamment sur la soi-disant hypertrophie de croissance, conception erronée qui a régné trop longtemps dans la science et qu'il nous a paru utile de combattre à nouveau, étant données les erreurs d'interprétation auxquelles elle a donné lieu au cours de cette dernière guerre.

Dans le travail que nous avons fait à ce sujet avec M. Donzelot, nous avons confirmé ce que nous avions dit antérieurement avec Potain : à

savoir que l'on englobe sous le nom d'hypertrophie de croissance des faits très disparates où l'hypertrophie du cœur n'entre en général pour rien. Les signes à l'aide desquels on prétend la reconnaître ne témoignent en aucune façon de son existence et l'examen direct du cœur montre au contraire qu'elle fait précisément défaut quand la croissance seule est en cause. Sous certaines influences, avons-nous ajouté, le cœur peut sans doute subir certaines modifications dans son rythme et même des dilatations passagères. Très vraisemblablement ces dilatations se produisent pendant la période de croissance plus aisément qu'à aucune autre époque de la vie. Mais imputer à une soi-disant hypertrophie idiopathique les désordres signalés par Germain Sée et les auteurs qui ont adopté son opinion, c'est aller à l'encontre des faits.

Il nous est difficile d'analyser en détail les multiples travaux que nous avons consacrés depuis une vingtaine d'annés à la pathologie cardiaque. L'étude des arythmies qui a fait l'objet du chapitre précédent en constitue une grande partie. Toutefois d'autres questions nous ont également intéressé, parmi elles nous citerons surtout les *endocardites à marche subaiguë* et l'*insuffisance cardiaque*.

Les *endocardites subaiguës* occupent dans la pathologie du cœur une place dont l'importance croît de jour en jour. Nombre de cardiaques meurent, non asystoliques, mais de complications infectieuses surajoutées et localisées sur le cœur préalablement malade. M. Lutembacher en a, sur notre conseil, fait l'objet de travaux très intéressants qui ont été publiés dans les *Archives des Maladies du Cœur*. Il a montré que l'endocardite infectieuse subaiguë est en effet pour les cardiaques une des façons de mourir et qu'elle renferme en elle presque toute l'histoire de la thrombose cardiaque, dernier vestige de cette thrombose marastique qui a été définitivement rayée du cadre nosologique, en ce qui concerne les coagulations autochtones des artères et des veines pour faire place à l'endartérite ou à la phlébite subaiguës.

Souvent elle ne constitue qu'un épiphénomène terminal, les malades restant avant tout de grands asystoliques. Les accidents de stase dominent la scène et l'infection surajoutée se traduit seulement par l'apparition d'infarctus, l'aggravation de l'état général et l'inefficacité définitive des médicaments cardiaques. L'endocardite ne fait alors sa preuve qu'à l'autopsie.

Dans d'autres cas insuffisamment connus jusqu'ici, l'intervention du processus infectieux vient modifier tout-à-coup l'évolution de la lésion cardio-vasculaire.

Il s'agit d'ordinaire de sujets jeunes, atteints d'une cardiopathie aortique ou mitrale bien tolérée, ou ayant du moins réagi très convenablement jusque-là aux médications habituelles. Brusquement à la suite d'une angine banale, d'une grippe ou d'une fausse couche chez la femme, l'aspect général se transforme, le faciès s'altère, la rougeur des pommettes contraste avec la pâleur du visage, la décoloration des muqueuses et la teinte subictérique des téguments. De cardiaques qu'ils étaient, ils deviennent des infectés. Ils se plaignent de fatigue, de lassitude, d'un malaise indéterminé et l'on apprend d'eux qu'ils traînent depuis quelques semaines un état fébrile à allure mal réglée; puis la maladie poursuit son cours et après des complications diverses, presque toujours de nature embolique, la mort survient du fait seul de l'infection, sans autre manifestation asystolique. Tel est esquissé à grands traits le tableau clinique de cette forme d'endocardite. Mais en pratique il subit des déformations en rapport d'une part avec la localisation du processus infectieux sur telle ou telle des cavités cardiaques, de l'autre avec la virulence des germes.

A côté de ces endocardites subaiguës à symptomatologie complexe, il en est une autre que l'on pourrait qualifier de mono-symptomatique, parce qu'elle se révèle par un symptôme unique, d'ordinaire une embolie d'une des artères du cerveau ou des membres. C'est la complication que l'on rattache encore par une exception singulière et non justifiée à une soi-disant thrombose marastique.

L'embolie constitue souvent, il est vrai, une sorte d'épisode ultime de la période troublée et comme agonique des cardiopathies. Mais, c'est un fait qui a frappé tous les auteurs, elle peut survenir aussi au cours d'une santé en apparence parfaite, à la façon d'un coup de tonnerre dans un ciel serein. Puis les jours, les mois, les années passent, le malade restant ce qu'il était avant avec le mouvement ou la parole en moins. Une si longue survie serait-elle possible si l'embolie avait été réellement l'expression d'une cachexie cardiaque? Cela est inadmissible et l'embolie doit être attribuée, non au marasme, mais à l'intervention d'un processus infectieux, comme le prouvent la clinique et l'anatomie pathologique.

Souvent en effet on apprend que l'embolie a apparu au cours

d'un état fébrile, d'une angine ou d'une grippe. Chez un de nos malades atteint de lésion mitrale elle fût consécutive à une angine phlegmoneuse. L'examen anatomique est encore plus probant. Lorsqu'il est pratiqué peu après l'accident, il révèle l'existence sur l'endocarde d'une coagulation molle, adhérente, siégeant sur la paroi interne du cœur : à gauche s'il s'agit d'embolies de la grande circulation, à droite dans le cas d'infarctus pulmonaire; quand l'embolie est d'ancienne date, toute trace d'inflammation a disparu, mais elle se reconnaît encore à la présence sur les mêmes régions d'une cicatrice ou d'une tache laiteuse.

En conclusion il n'est pas douteux que les complications emboliques des cardiopathies sont dues à des coagulations, non spontanées comme on continue à l'admettre à tort, mais secondaires et provoquées par une endocardite localisée, peu virulente et parente à un degré éloigné des endocardites malignes étudiées précédemment.

Non moins intéressante et plus fréquente encore qu'on ne croit est la forme prolongée de l'endocardite infectieuse, laquelle a été récemment l'objet de nombreux travaux auxquels nous avons apporté une contribution importante.

Dans une communication faite en 1917 à la *Société médicale des Hôpitaux*, dans un article publié peu après dans les *Archives italiennes des Maladies du cœur*, dans un mémoire enfin qui a paru dans notre journal en 1918 nous avons étudié toutes les modalités de la forme prolongée de l'endocardite infectieuse, insisté sur sa gravité, l'inefficacité des traitements. Nous en avons observé 20 cas dans la clientèle civile, 19 ont été suivis de mort.

Presque toujours, avons-nous dit, elle est greffée sur une lésion cardiaque ancienne. Dans 16 de nos cas, il s'agissait d'une insuffisance mitrale, dans les 4 autres d'une lésion aortique. Elle survient sans motif apparent, ou bien à la suite d'une maladie banale, d'une grippe, d'une infection catarrhale, d'une amygdalite. Chez un malade elle fût consécutive à une furonculose, chez un autre à une angiocolite.

On est surpris quand on examine ces sujets de la faible importance des troubles qu'ils présentent. C'est à peine s'ils se plaignent d'un peu de lassitude, d'insomnie, de céphalée, d'inappétence. Parfois même ces symptômes font défaut. La langue est rosée comme à l'état normal, le ventre n'est pas ballonné, le pouls est irrégulier et le

seul accident consiste dans la persistance d'un état fébrile que rien n'explique. On porte alors le diagnostic de grippe anormale, d'infection typhoïde ou para-typhoïde, de paludisme à forme atypique, de fièvre de tranchée (nous en avons vu plusieurs exemples), ou même de fièvre de Malte et l'incertitude persiste ainsi pendant des semaines, le malade et le médecin étant également étonnés de ne pas voir finir une fièvre qui ne paraît pas avoir de cause. Pourtant, avons-nous ajouté, cette maladie à allure si mystérieuse est peut-être une des plus faciles à dépister. A voir se dérouler pendant des semaines sur la feuille de température la courbe fébrile, capricieuse, oscillante, avec ses périodes avortées d'apyrexie et en s'aidant de la seule notion révélée par l'examen, la coexistence d'une lésion valvulaire du cœur, le diagnostic s'impose et il ne peut s'agir que d'une endocardite infectieuse à forme prolongée.

Après avoir étudié les complications les plus habituelles de cette affection : embolies et ectasies artérielles, nous avons abordé sa pathogénie. Comme la grande majorité des auteurs nous pensons que l'endocardite à forme prolongée est due à un streptocoque ; mais, avec M. Debré, nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'une sorte de streptocoque spécifique, ainsi que le dit Schotmuller, streptocoque qu'il a isolé sous le nom de streptococcus viridans. Nous ne sommes pas non plus persuadé que le streptocoque soit l'unique agent pathogène et dans plusieurs de nos observations c'est à des pneumocoques purs que nous avons eu affaire.

Nos travaux sur l'*insuffisance cardiaque* ont eu pour but de substituer aux notions anciennes des notions plus modernes fondées sur les modalités évolutives de la défaillance du cœur et les différents aspects qu'elle présente au lit du malade.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer, l'expression d'asystolie créée par Beau, et généralement adoptée en France pour désigner le syndrôme constitué par l'œdème et la cyanose périphérique, la stase veineuse, la dyspnée, l'augmentation de volume du foie et la diminution des urines, est incorrecte étymologiquement, car la suppression des systoles serait la fin de la vie. Elle a de plus le tort de ne pas s'appliquer à la totalité des complications provoquées par la diminution de l'activité fonctionnelle du cœur. Pour ces raisons nous lui avons préféré celle d'insuffisance qui exprime d'une façon générale l'impossibilité pour le cœur de s'adapter aux besoins de la circulation

et qui englobe l'ensemble des accidents qui en résultent, depuis leur début jusqu'à la période ultime.

Cette conception nous a conduit à rechercher tout d'abord s'il existe en clinique des moyens aptes à révéler l'aptitude fonctionnelle du cœur. Nous les avons passés en revue et nous avons montré que la plupart d'entre eux : tachycardie d'effort, modifications de la pression artérielle, etc... ne donnent à cet égard aucune garantie. Il en est de même des indications fournies par les méthodes graphiques, par l'électrocardiographie et par la radiologie.

Cela tient à ce que l'insuffisance cardiaque revêt des allures différentes, suivant la région du cœur qu'elle intéresse plus particulièrement et il est sûr que l'insuffisance des oreillettes, celle du cœur gauche, celle du cœur droit, donnent lieu à des modifications très dissemblables. Comment pourrait-on dès lors imaginer qu'une méthode unique d'investigation soit capable de les déceler toutes ?

Dans l'étude que nous avons présentée au Congrès de Londres sur les grands syndrômes de l'insuffisance cardiaque, nous avons décrit les symptômes qui appartiennent en propre à chacune de ces variétés d'insuffisance. Celle des oreillettes, avons-nous dit, se révèle par une arythmie particulière, appelée arythmie complète, liée à cet état spécial de fonctionnement des oreillettes que l'on appelle état de fibrillation et compatible parfois avec une longue existence.

A l'insuffisance du cœur gauche appartiennent les accès d'angor de décubitus avec œdème pulmonaire, l'asthme cardiaque, les modifications subites de la pression artérielle, la dilatation brusque ou progressive du ventricule avec insuffisance fonctionnelle des orifices.

L'insuffisance du cœur droit s'oppose à la précédente par la lenteur habituelle de son évolution et la prédominance des symptômes de stase dans la petite circulation : œdème périphérique, cyanose, turgescence des jugulaires, gonflement douloureux du foie. C'est à elle seule que pourrait s'appliquer le terme d'asystolie.

Il résulte de ces notions que le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être envisagé autrement qu'on ne l'a fait jusqu'ici. On conçoit en effet qu'en raison même de la diversité de ses modalités, il soit nécessaire, suivant les cas, de s'adresser à des médications différentes. Mais pour cela il faut connaître d'une manière très précise l'action des agents thérapeutiques sur les fonctions du cœur : conductibilité, excitabilité, etc.

Cette étude nous a amené à des conclusions que nous exposerons plus loin (voir *Thérapeutique*).

ARCHIVES DES MALADIES DU CŒUR, DES VAISSEAUX ET DU SANG (publiées sous ma direction chez J.-B. Baillière et Fils, 1908-1919).

En 1908 nous avons entrepris la publication d'un périodique destiné à faire connaître au public médical des mémoires originaux intéressant spécialement la pathologie du sang, du cœur et des vaisseaux, et contenant l'analyse des travaux publiés en France et à l'étranger sur la question. Nous nous étions acquis la collaboration de deux de nos anciens élèves : MM. les Drs Laubry et Aubertin, aujourd'hui Médecins des Hôpitaux et de M. le Dr Heitz, médecin consultant à Royat. Depuis, le comité de rédaction s'est adjoint MM. les Drs Clerc, Ribierre et Esmein, déjà connus par leurs travaux sur cette partie de la pathologie. Ce périodique en est aujourd'hui à sa onzième année d'existence ; il a paru sans interruption même pendant la guerre et il forme pour chaque année un volume de près de 900 pages contenant des mémoires sur les sujets les plus divers, des travaux critiques, des tracés, des planches, etc... Son succès a été considérable, comme le prouvent le nombre des abonnés, beaucoup plus grand malheureusement à l'étranger qu'en France, et les imitations dont il a été l'objet, en Allemagne, en Angleterre, puis en Italie. Aussi de l'avis de tous, il n'est plus possible aujourd'hui d'écrire un travail sur ces questions sans avoir consulté au préalable la collection de nos Archives. Parmi les auteurs qui ont bien voulu nous confier leurs travaux nous citerons : MM. les Prof. Bard, Widal, Achard, Galli, Wenckebach, MM. Mackenzie, Lewis, Thayer, Waller, Pezzi, Danielopoulo, etc.

MALADIES DU SANG

Polyglobulies

Modifications du sang dans la cyanose chronique *(Soc. de Biologie,* 2 mars 1895).

Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante (Ce syndrôme est aujourd'hui désigné sous le nom de « Maladie de Vaquez » par les auteurs étrangers) *(Soc. de Biologie,* 7 mai 1892).

Cyanose avec splénomégalie et polyglobulie (En collaboration avec M. le Dr Laubry. *Soc. Méd. des Hôp.,* 22 juillet 1904).

Volume des hématies dans les polyglobulies avec cyanose *(Soc. de Biologie,* 16 juillet 1904).

Des symptômes douloureux de l'érythrémie (En collaboration avec M. le Dr Laubry. Communication à la *Soc. Médic. des Hôp. de Lyon,* séance du 13 juin 1911).

Deux cas d'érythrémie (maladie de Vaquez) par M. Yacoel, présenté par M. le Dr Vaquez *(Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris,* 27 juillet 1917).

Vers la fin du siècle dernier, Krehl attira l'attention sur l'augmentation du nombre des globules rouges chez les sujets atteints de lésion congénitale du cœur et de cyanose. Nous fûmes ainsi amené, pour contrôler cette assertion, à examiner systématiquement tous les sujets porteurs de cyanose. Au cours de ces examens, nous constatâmes chez un homme cyanotique et chez lequel on pouvait de ce fait soupçonner l'existence d'une lésion cardiaque, bien qu'il n'en présentât pas de signe, une élévation considérable du chiffre des globules rouges. Nous en fîmes l'objet d'une note présentée à la *Société de Biologie* le 7 mars 1892, sous ce titre « Sur une forme spéciale de cyanose, s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante ». Pour expliquer l'hyperglobulie, nous invoquâmes, sans pouvoir le prouver, un fonctionnement exagéré des organes hématopoiétiques.

Trois ans plus tard, M. Widal communiquait en notre nom à la *Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris* une note complémentaire relative au résultat de l'autopsie du sujet porteur de cette hyperglobulie. Elle confirmait l'absence de toute lésion du cœur et d'autre part l'augmentation déjà constatée pendant la vie du volume de la rate, laquelle pesait 1800 gr. M. Widal, qui avait eu l'occasion d'observer un fait

assez semblable, en concluait que le syndrôme que nous avions isolé, constitué par la splénomégalie, la cyanose et l'hyperglobulie, méritait de prendre définitivement place dans la science.

Pendant quelques années ces faits restèrent isolés. Puis Osler, Turk, Parkes Weber en signalèrent d'analogues et, comme il arrive d'ordinaire, cette entité morbide, considérée d'abord comme exceptionnelle, se montra plus fréquente qu'on ne croyait. Parkes Weber apporta une notion nouvelle qui n'était d'ailleurs que la confirmation de la supposition que nous avions faite, à savoir que le syndrôme que nous avions décrit résulte d'une activité exagérée de la moelle osseuse.

Depuis, cette variété de polyglobulie a été l'objet de nombreux travaux. Les cas se sont multipliés si bien qu'en 1912 plus de 150 en avaient déjà été rapportés. Pour ma part, j'en ai observé 10 et plusieurs d'entre eux ont été présentés par moi ou mes élèves à la Société médicale des Hôpitaux.

Les auteurs étrangers ont unanimement reconnu nos droits à la priorité dans la description de cette affection et s'ils ont modifié quelque peu le nom que nous lui avions donné tout d'abord en l'appelant érythrémie ou polycythémie vraie, ils lui en ont ajouté un autre en la désignant sous celui de « Maladie de Vaquez ». D'ailleurs nous ne nous sommes pas borné à la signaler à l'attention. A de fréquentes reprises nous y sommes revenu avec M. Laubry, avec M. Yacoel, avec M. le Dr Lutembacher enfin qui en a fait l'objet de sa thèse inaugurale.

Nous rappellerons seulement les données générales établies par nos travaux et la contribution plus particulière que nous avons apportée à la connaissance de cette maladie.

Le syndrôme est essentiellement caractérisé par une rougeur spéciale de la peau et des muqueuses, la pléthore des viscères avec distension des veines superficielles et le plus souvent, une splénomégalie considérable. L'aspect si curieux du visage, la coloration intense, pourpre des lèvres, de la langue et de la gorge, les yeux injectés de sang, les mains cyanosées avec l'extrémité renflée des doigts du type hippocratique donnent à cette maladie une physionomie très caractéristique que l'on reconnaît aussitôt, si l'on a eu l'occasion d'en observer un cas. Le mot de cyanose lui convient d'ailleurs assez mal au sens étymologique du mot, car c'est plutôt d'une véritable érythrose qu'il s'agit. Par suite de la stase prolongée les téguments s'altèrent

et sont le siège d'une pigmentation bronzée spéciale, donnant au tissu une teinte violette sale presque noire.

D'autres manifestations s'observent encore du côté de la peau et des muqueuses ; dans les formes les plus intenses, la distension des lacis vasculaires peut être telle qu'il se fait des suffusions sanguines au niveau des conjonctives et des muqueuses. On peut voir enfin des petits nævi angiomateux de divers types qui dans certains cas sont en grand nombre sur la surface des téguments.

La distension veineuse intéresse aussi bien les membres supérieurs que les membres inférieurs. On la constate jusque dans le fond de l'œil et MM. Lutembacher et Dupuy-Dutemps ont montré que la distension des vaisseaux du fond de l'œil traduisait de très bonne heure l'hyperémie viscérale. Ils ont insisté à cet égard sur l'importance de l'examen ophtalmoscopique.

Les modifications du sang constituent les phénomènes essentiels. Elles sont caractérisées avant tout par l'augmentation du nombre total des globules rouges. Il ne s'agit pas d'une concentration sanguine comme dans les polyglobulies relatives, mais d'une polyglobulie absolue qui peut aller de 7 ou 8.000.000 à 12 et même 14.000.000. Elle est homogène, totale, comme le montre la comparaison du sang pris en divers territoires artériels et veineux. Dans mon observation princeps, le nombre des globules était de 8.200.000 dans le sang capillaire et de 8.450.000 dans le sang veineux.

Mais, chose très importante, les globules rouges mis en circulation sont des éléments adultes et normaux, comme le prouve la conservation de leurs caractères morphologiques et biologiques. Le diamètre globulaire est normal. Il n'y a ni anisocytose, ni poïkilocytose. La richesse en hémoglobine est accrue du fait de la polyglobulie, mais la valeur globulaire reste voisine de la normale.

L'érythrémie a pour substratum anatomique la transformation rouge de la moelle diaphysaire des os longs qui, chez l'adulte, a subi normalement une dégénérescence adipeuse. Cette moelle est le siège d'une réaction érythro et leucoplastique intenses ; seule la moelle présente d'ailleurs cet état d'hyperactivité qui s'oppose à la torpeur des autres viscères. Le foie, la rate, les ganglions, sont hypertrophiés par suite de la pléthore et de la polyglobulie. La rate, gorgée de sang, exagère sa fonction hémolytique. Ses macrophages sont bourrés de globules rouges détruits, mais on n'observe

aucune transformation myéloïde permettant de dire que la rate intervienne dans l'hyperproduction des éléments du sang.

Tous les viscères présentent ce même état d'hyperémie qui peut être tel que les cellules parenchymateuses disparaissent presque complètement, ce qui donne à la coupe un véritable aspect angiomateux. Souvent on observe des hémorragies.

En résumé c'est la moëlle osseuse qui est primitivement atteinte par le processus pathologique. Son irritation se traduit par une hyperplasie considérable des globules rouges, laquelle n'est nullement compensatrice d'une gêne apportée à leur fonction. C'est une prolifération inutile de l'ordre des néo-formations et, bien que les globules rouges n'offrent aucun des caractères d'atypie que l'on observe dans les leucémies pour les globules blancs, le terme d'érythrémie rend bien compte des caractères essentiels de la polyglobulie de la maladie de Vaquez. Il a d'autre part l'avantage de la différencier des polyglobulies secondaires auxquelles il convient de réserver le terme d'erythrocytose.

Avec M. Laubry nous avons insisté sur une particularité spéciale à l'érythrémie et qui consiste dans des symptômes douloureux analogues à ceux de l'Erythromélalgie ou Maladie de Weir Mitchell.

Cependant les douleurs érythromélalgiques de l'érythrémie évoluent souvent avec une violence, une intensité et quelques caractères qui les éloignent un peu des accès érythromélalgiques décrits en dermatologie.

Les douleurs s'installent brusquement sans raison apparente, par accès, et disparaissent de même. Dans les formes localisées, elles siègent particulièrement aux extrémités inférieures, surtout dans le gros orteil du pied droit. Ce sont des douleurs très intenses, pénibles, rendant le sommeil impossible; elles sont en effet plus intenses pendant la nuit, car elles sont exacerbées par le repos, la position allongée, la chaleur du lit; elles sont plutôt calmées par la marche, la station debout.

Dans les formes les plus légères, les troubles vaso-moteurs sont très réduits; on ne note sur les régions douloureuses, en dehors de la teinte cyanique, qu'un gonflement peu marqué.

A un degré de plus les manifestations restent moins localisées et augmentent d'intensité; elles occupent les orteils, la jambe, le genou; elles ont un caractère térébrant, puis s'irradient dans tout le membre

sous forme d'éclairs névralgiques et fulgurants, entraînant des souffrances intolérables. Après l'accès douloureux qui comprend plusieurs crises répétées, survient un gonflement brun rougeâtre du membre dont les jointures sont tuméfiées et luisantes; puis, sur les téguments tuméfiéa et rouges, apparaissent des taches purpuriques et des ecchymoses. En même temps il peut se développer des hydarthroses ou des hémarthroses ou encore des hématoses sous-cutanées, parfoia considérables, spontanées ou secondaires à un traumatisme insignifiant.

L'érythrémie est une affection de l'adulte, rare dans le jeune âge. Son début est insidieux et elle procède par poussées successives.

On a pu diviser son évolution en plusieurs périodes :

A) Dans une première phase, anérythrémique, la splénomégalie existe seule; il semble que la rate hypertrophiée exagérant sa fonction érythrolytique compense alors l'hyperactivité médullaire et masque la polyglobulie. Dans la suite, l'érythrose, les troubles viscéraux, les douleurs, l'hypertrophie du foie et de la rate, la polyglobulie se développent progressivement et subissent des variations d'autant plus grandes que l'affection est plus proche de ses débuts.

B) A la période d'état, l'hyperémie est constituée et tient sous sa dépendance toute la symptômatologie.

Des accidents hémorragiquea et thrombosiques de toute nature peuvent alors s'observer.

C) A la période terminale, sous l'influence de la pléthore, la stase s'installe, les vaisseaux s'ectasient, la cyanose vraie remplace l'érythrose, le sang et les viscères subissent dea altérations secondaires.

L'évolution, lente, est progressive, presque fatale; la mort survient au bout de un à cinq ans, soit par accident hémorragique ou thrombosique, soit par l'exagération des phénomènes de stase ou par une affection intercurrente.

Le syndrome que j'ai décrit est le plus souvent bien tranché et facile à reconnaître ; cependant on peut y distinguer plusieurs subdivisions :

Des formes splénomégaliques ;

Des formes sans splénomégalie ;

Des formes frustres et des formes de début ;

Des formes congénitales et précoces ;

Des formes hypertoniques ;

Il existe enfin des faits de passage, comme la maladie de Blumenthal, qui relient entre eux les grands syndromes hématologiques.

Le diagnostic présente quelques difficultés ; la première est de penser à l'érythrémie en présence de troubles hyperémiques viscéraux simulant des lésions primitives de ces organes. D'autre part, il faudra savoir distinguer la cyanose de l'érythrose, la polyglobulie absolue de la polyglobulie relative et des polyglobulies compensatrices. Enfin les polyglobulies avec splénomégalie par lésion primitive de la rate forment un syndrome clinique que l'on pourrait confondre avec l'érythrémie.

Au point de vue pathogénique toute la symptômatologie de l'affection est commandée par la prolifération médullaire, condition première de la polyglobulie et de la pléthore.

Quant à la nature même de la cause perturbatrice qui provoque cette réaction médullaire, nous l'ignorons complètement. Cependant, les faits expérimentaux et la clinique permettent de supposer que la maladie de Vaquez n'a pas une étiologie unique, et que des causes toxiques ou infectieuses multiples peuvent la déterminer soit en irritant directement la moëlle, soit en produisant d'abord une destruction partielle des hématies, suivie d'une réparation excessive.

Leucémies

Lymphocytémies leucémiques et aleucémiques (En collab. avec M. le Dr Ribierre, *Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 27 juillet 1900).

Lymphadénome atypique avec polynucléose. Rapports avec la leucémie (En collab. avec M. le Dr Ribierre, *Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 7 nov. 1902).

Sur les conditions de succès ou d'échecs dans le traitement des leucémies par la radiothérapie (En coll. avec M. le Dr Aubertin, *Soc. de l'Internat*, 1906).

Action des rayons X sur l'organisme malade (*Arch. d'electric. médic.*, 25 septembre 1906).

Action des rayons X sur les leucémies (*Congrès pour l'Avancement des Sciences*, Lyon, 1907).

Sur deux cas de leucémie myéloïde aiguë (En collab. avec le Dr Foy, *Soc. Medic. des Hôpitaux de Paris*, 20 mai 1910).

Traitement des leucémies par le benzol (En collab. avec M. Yacoel, *Bull. et Mem. Soc. Medic. des Hôpitaux de Paris*, 25 janvier 1910).

Nous attirons particulièrement l'attention sur nos travaux relatifs au traitement des leucémies par la radiothérapie d'une part,

de l'autre par le benzol. Dans un important mémoire publié avec M. le Dr Aubertin et dans un autre présenté au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences, en 1907, nous avons montré les indications et les contre-indications de l'application des rayons roentgéniens au traitement des leucémies. Puis, envisageant la question de plus haut, nous avons étudié l'action pharmacodynamique des rayons, dans le but d'expliquer la nature des modifications qu'ils déterminent au sein des tissus.

Le pronostic et même l'histoire clinique des leucémies ont été absolument modifiés depuis l'avènement de la radiothérapie, ce qui ne veut pas dire que l'on guérisse ou même qu'on améliore toujours les leucémies.

S'il existe de très nombreuses observations où la maladie a été enrayée par la médication, pour un temps plus ou moins long, il en est d'autres où l'issue fatale n'a pu être évitée et où la médication a semblé radicalement impuissante.

A coup sûr, si ces cas ont été plus nombreux jadis qu'ils ne le sont maintenant, cela tenait à une connaissance incomplète des moyens d'action que nous avions à notre disposition; mais il serait téméraire de dire que les cas d'insuccès disparaîtront à jamais. Certaines leucémies seront toujours rebelles au traitement de par leur nature même.

Quelles sont ces formes où l'insuccès sera à peu près toujours fatal ? C'est à cette question qu'a prétendu répondre notre premier travail.

Leucémies aiguës. — Elles ne semblent aucunement modifiées d'après les observations publiées jusqu'à ce jour et l'on peut dire que la radiothérapie ne produit pas sur elles de changement clinique ni hématologique. D'ailleurs, comme l'ont montré Bensaude et Rivet, après l'application des rayons, le sang ne présente pas de modification immédiate.

Forme rapide de la leucémie chronique. — Nous avons noté que cette variété de leucémie peut être influencée hématologiquement, mais peu ou pas cliniquement et qu'en tous cas elle ne paraît pas être notablement enrayée dans son évolution et, si la mort survient, elle est due peut-être à la diffusion du processus.

Forme chronique. — Ici il y a toujours modification de la compo-

sition du sang lequel peut revenir à son état normal, aussi bien au point de vue quantitatif qu'au point de vue qualitatif. Dans les cas où l'on approche le plus de la guérison, la rate et les ganglions, lorsqu'ils sont pris, diminuent considérablement de volume. Cependant la terminaison fatale est toujours à craindre et si elle n'est pas facile à expliquer, on peut dire que parfois le malade meurt « hématologiquement guéri. »

En ce qui concerne la leucémie aiguë qui est une leucémie à cellules embryonnaires et par conséquent maligne, l'échec de la radiothérapie est hématologiquement facile à expliquer, d'aprés ce que nous savons de l'action des rayons X sur les néoplasies du tissu hématopoiétique. Aubertin et Beaujard ont insisté sur ce fait que l'action des rayons X est d'autant plus nette que les néoplasies sont plus élevées en organisation typique, ou, si l'on veut, plus éloignées du sarcome.

La nature histologique des leucémies subaiguës montre également que dans ce cas les cellules qui prolifèrent sont moins différenciées et intermédiaires entre les basophiles primordiaux d'une part, les myélocytes ou les lymphocytes granuleux d'autre part. Ainsi s'explique de même l'action irrégulière ou peu marquée des rayons sur l'hyperplasie d'un tel type cellulaire et l'échec en pareilles circonstances est à prévoir, car l'on sait que la plupart de ces leucémies dites lymphatiques ne sont en réalité que des leucémies myéloïdes, à forme plus ou moins galopante.

Mais pourquoi les échecs de la radiothérapie dans les formes chroniques? C'est que l'on a affaire, sinon à une diffusion trop rapide et d'emblée, du moins à une diffusion lente mais trop étendue du processus leucémique. En d'autre termes, le traitement intervenant trop tard ne peut que suspendre le développement de l'hyperplasie leucémique sans l'arrêter et il arrive aussi que les organes ne soient pas influençables, comme dans le cas de sclérose de la rate, ou que la mort survienne par suite d'une destruction trop massive des foyers leucémiques, en quelque sorte par intoxication. De toutes façons la guérison ne peut être que purement cellulaire et la question de la récidive reste entiére.

Ces données nous ont conduit à envisager le problème de plus haut et à étudier l'action des rayons X, non seulement dans les leucémies, mais d'une façon générale sur les organes et les cellules.

Un premier fait à noter est que l'action cytolytique s'exerce peu

sur les cellules vivantes douées d'une grande activité et bien plus sur les cellules dont l'activité est diminuée ou déviée. C'est ce que M. Béclère a exprimé en disant : « Il existe une très grande différence dans la sensibilité des divers éléments cellulaires vis à vis d'une même quantité de rayons Roentgen, si bien qu'il est légitime de parler pour le tissu sain et les tissus morbides de l'action élective de ces rayons. »

Mais comment expliquer alors l'accroissement du nombre des leucocytes observé chez les leucémiques immédiatement après l'application des rayons. D'une façon très simple, si l'on veut bien remarquer que les éléments ainsi multipliés n'ont qu'un rôle secondaire, phagocytaire pour ainsi dire, et qu'ils interviennent simplement pour aider à la destruction complète et à la résorption des cellules attaquées par les rayons.

On comprend alors qu'une polynucléose banale puisse marcher de pair avec les altérations leucolytiques, qu'elle cède rapidement pour laisser constater l'abaissement réel des globules blancs et qu'elle s'épuise à la longue à mesure que, les séances se répétant, le nombre des éléments malades diminue et que la matière même à cytolyser s'appauvrit.

Parmi les éléments du sang qui sont aussi attaqués par les rayons Roentgen, il faut signaler avant tout les globules blancs et, parmi ceux-ci, certaines formes qui semblent présenter une sensibilité toute spéciale ; ce sont celles qui ne se trouvent pas habituellement dans le sang qui ne semble pas constituer pour elles le milieu normal. C'est ainsi qu'au cours des leucémies myéloïdes, les myélocytes sont tout d'abord détruits et leur disparition permet à la formule leucocytaire de se rapprocher de son type physiologique.

Cette action élective de la radiothérapie s'exerce dans le même sens lorsqu'on s'adresse aux cellules des tissus. Ici encore les altérations sont de nature histolytique : gonflement du noyau, perte de son pouvoir colorant, dégénérescence protoplasmique et les cellules les premières atteintes sont les cellules de moindre vitalité, les éléments normaux des tissus présentant une résistance plus grande à l'action des rayons.

On sait que lorsqu'il s'agit de néoplasmes cutanés l'action s'exerce tout d'abord sur les cellules atypiques errantes ou disséminées, pour atteindre ensuite les foyers épithéliomateux qui, dans les cas les plus favorables, peuvent être complètement détruits. C'est ce que l'on

observe à la suite de la radiothérapie comme à la suite de l'emploi des préparations arsenicales, mais ces dernières ne peuvent pas agir dans la profondeur. En est-il différemment des rayons Roentgen ? La réponse à cette question a été fournie par le travail de MM. Ménétrier et Aubertin.

Ces auteurs ont eu l'occasion d'examiner des préparations anatomiques qui leur avaient été soumises par MM. Grosh et Storre. Dans la rate ils ont trouvé deux sortes d'altérations : « Les unes (leucolyse et fragmentation de noyaux) étaient des lésions dégénératives à tendance nécrotique et dues à l'action des rayons X ; les autres (transformation myéloïde et sclérose) semblables à celles constatées dans un autre cas non traité, dues à l'évolution leucémique ».

Ces constatations confirment bien ce que nous avons avancé, à savoir que la radiothérapie et l'arsenic sont deux médications de même valeur ou tout au moins agissant dans le même sens. Mais tandis que l'arsenic est un caustique de surface, la radiothérapie a une action caustique plus pénétrante. Le premier n'est efficace que contre les néoplasmes superficiels, alors que les rayons X provoquent dans la profondeur des modifications des cellules aboutissant parfois à leur destruction, sans que pour cela le processus intime de la leucémie soit définitivement enrayé. Il en résulte qu'il faudra en limiter l'emploi à la disparition dans le sang des éléments atypiques, sans chercher à aller plus loin. Certains auteurs, il est vrai, ont pensé différemment et ont préconisé la pratique que nous jugeons déplorable « d'irradier éperdûment » tant que la peau peut le supporter. Or, le danger des irradiations massives n'est plus à démontrer et l'on sait aujourd'hui que les interventions thérapeutiques trop répétées ou trop intensives conduisent à des désastres.

En résumé le moment où l'on doit s'arrêter est celui où la formule hématologique se rapproche quantitativement et qualitativement de la normale. La leucopénie est le terme ultime qu'il ne faut pas dépasser. En clinique c'est à son approche que l'on a vu les accidents apparaître. Expérimentalement Aubertin et Beaujard ont montré que, chez l'animal, la leucopénie coïncide avec la dégénérescence de l'organe hématopoiétique irradié. Chez les leucémiques, cela aboutit, non plus à une transformation régressive d'un organe dévié de sa fonction, mais à sa mort fonctionnelle.

Dans ces conditions, la conduite doit être la suivante : pratiquer

les irradiations jusqu'à ce que le sang soit revenu à sa formule normale; puis espacer les séances ou les rapprocher suivant les indications fournies par des examens répétés Nous avons en d'autre part soin d'ajouter que si les spécialistes peuvent seuls appliquer utilement et sans danger la radiothérapie, c'est le médecin qui doit en diriger l'emploi, en ayant constamment l'œil sur le microscope.

Dans une série d'autres études faites avec M. Yacoel nous avons essayé la médication par le benzol dans le traitement des leucémies. Nous avons montré qu'elle peut parfois à elle seule produire des résultats comparables à ceux de la radiothérapie et que dans d'autres elle constitue un excellent adjuvant de cette méthode. Aussi faut-il conclure non qu'elles s'excluent, comme l'ont dit certains auteurs, mais qu'elles se complètent.

Anémies

L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles (En collab. avec M. le Dr Aubertin, *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 18 mars 1904).

Evolution de l'anémie pernicieuse. Anémie progressive et anémie à rémissions (En collab. avec le Dr Ch. Laubry, *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris*, 13 juillet 1904).

Pathogénie et traitement de la chlorose (*Tribune médicale*, 1903).

La radiothérapie dans les anémies graves (En collab. avec M. le Dr Aubertin, *Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.* 1914, p. 657).

Traitement des anémies (en collab. avec M. le Dr Aubertin, 1 vol. in-18 de 96 p. chez J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1914).

Nous avons rapporté en 1904 avec M. Aubertin un cas d'anémie pernicieuse d'un type très particulier dans ses manifestations cliniques et anatomiques, où les examens du sang n'avaient révélé l'existence d'aucune des altérations que l'on rencontre d'ordinaire dans les anémies graves. La diminution progressive du nombre des hématies, qui près de la mort ne dépassaient pas 300.000, était la seule modification notable, les globules présentant quant aux volumes de leurs éléments, à leur forme et à leur taux en hémoglobine tous les caractères du sang normal. Cette anémie est à la fois cryptogénétique car la cause en est inconnue et aplastique, en ce sens qu'elle ne coïncide avec aucune réaction de la moelle osseuse. Ehrlich et Engel en avaient rapporté antérieurement des cas, mais on n'en connaissait pas d'autres.

Depuis cette variété l'anémie a fait l'objet de la thèse de M. Au-

bertin et avec M. Laubry nous avons insisté sur son évolution, sa longue durée et ses rémissions qui ne sont cependant que momentanées, car elle n'en aboutit pas moins à la mort.

Poursuivant nos études avec M. Aubertin sur les autres formes de l'anémie et notamment sur la chlorose nous les avons réunies dans un petit volume publié en 1914 et intitulé « Du traitement des anémies. »

Résistance globulaire

Hémoglobinurie paroxystique. Recherches sur la résistance des hématies (En collabor. avec M. le Dr Marcano, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 25 janvier 1896; *Arch. médecine expérimentale*, 1er janvier 1896).

Recherches sur l'hématolyse in vitro (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 20 novembre 1897).

Des méthodes propres à évaluer la résistance des globules rouges du sang (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 5 février 1898).

De la tension osmotique du sang à l'état pathologique et des injections salines intra-vasculaires (En collabor. avec M. le Dr Bousquet, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 4 février 1899).

De la résistance des globules rouges à l'état normal et à l'état pathologique (Rapport au XIIIe Congrès international de médecine, *Section d'Anatomie pathologique*, Paris 1900).

Des modifications de volume des hématies au cours de l'ictère (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 19 juillet 1902).

De la résistance du sang au cours de l'ictère (En collabor. avec M. le Dr Ribierre, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 26 juillet 1902).

De la résistance du sang dans l'ictère et au cours de l'immunisation contre le taurocholate de soude (En collabor. avec M. le Dr Ribierre, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 26 mars 1904).

Ictère chronique acholurique avec splénomégalie. Ses relations avec l'anémie hémolytique (En collabor. avec M. Giroux, *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 8 novembre 1907).

Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique (En collabor. avec le Dr Ch. Aubertin, *Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, novembre 1908).

Thèse faite sous mon inspiration : Dr Ribierre, Paris, 1903. *L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Application à l'étude de la résistance globulaire dans l'ictère.*

Nous avons entrepris nos recherches sur la résistance des globules rouges, dès 1896, à une époque où l'hématologie, sous l'influence d'Ehrlich et de son école, était surtout orientée vers l'étude des leucocytes et de leurs variations à l'état normal et pathologique. Le globule

rouge était quelque peu délaissé et l'on ne s'attachait guère en clinique qu'à l'étude de ses variations numériques et de sa richesse en hémoglobine. Dès cette époque — et quelquea années plus tard les travaux de MM. Chauffard, Widal et de leur élèves devaient fournir une éclatante confirmation de cette hypothèse — il nous parut que les altérations des hématiea pouvaient nous donner la clé de phénomènes morbides que l'on n'était pas alors habitué à placer sous la dépendance directe de ces altérations.

Nous avons cru pouvoir demander à l'étude de la résistance des globules rouges de nous fournir la solution de quelques-uns de ces problèmes. Mais jusqu'alors les recherches entreprises par Malassez, Hamburger, Maragliano, Mosso, Viola, etc., sur la résistance des hématies n'avaient fourni que peu de résultats pratiques. Comme il arrive fréquemment dans les sciences biologiques, cet échec relatif tenait aux défectuosités et surtout au défaut d'unité de la technique employée par les différents observateurs. Nous avons pensé que la première et peut-être la plus importante partie de notre tâche consistait à établir une technique aussi rigoureuse que possible, suffisamment pratique et simple pour avoir droit de cité dans les recherches cliniques, une technique, enfin, dont les donnéea fusaent toujoura comparablea et à l'abri des cauaes d'erreur auxquelles on pouvait attribuer les résultats, si fréquemment paradoxaux, obtenus par nos devanciers.

Cette technique pratique et clinique, nous avons le droit de le dire aujourd'hui après plusieurs années de travaux confirmatifs, nous l'avons obtenue et la méthode que nous avons adoptée avec notre élève, le Dr Ribierre, parfois modifiée dans quelques détails, a été employée par tous les auteurs particulièrement les auteurs français, qui se sont, après nous, attachés à l'étude de l'importante question de la résistance globulaire.

A) **Étude critique des méthodes de mesure de la résistance globulaire.** — La question de la résistance globulaire était donc, avant tout, un problème d'ordre technique. C'est pourquoi, avant d'adopter cette méthode, noua avons passé en revue celles qui avaient été employées avant noua, depuia les premiers travaux de Malassez.

Cette revue critique entreprise sans aucune idée préconçue, a été faite à la lumière des notions fournies par l'étude de l'hémolyse dans

les solutions salines diluées. Hamburger nous avait, en effet, montré la voie à suivre en nous faisant connaître les modifications subies par les globules rouges placés dans les solutions salines de plus en plus hypotoniques.

Nous avons établi que si on voulait étudier dans leur ensemble et dans leur progression les phénomènes qui aboutissent à la destruction totale du sang, on devrait :

1° Noter les modifications de volume que subissent les hématies, dans les solutions salines de diverses concentrations.

2° Fixer le chiffre exact de la solution saline dans laquelle les globules rouges commencent à perdre leur hémoglobine et, au besoin, la perte en hémoglobine proportionnelle à la quantité de sang dans les solutions où l'hématolyse s'établit.

3° Faire une numération exacte des globules rouges du sang, à partir du moment où l'hématolyse commence (en deçà de ce moment, il ne peut être question de destruction globulaire), jusqu'à celui où le liquide ne contient plus la moindre trace d'éléments figurés.

Cette méthode, idéale à vrai dire, serait, en effet, seule capable de nous rendre compte, d'une façon très précise, des phénomènes divers qui caractérisent les altérations subies par les globules rouges du sang en présence de solutions salines diverses et, par là, de nous faire connaître leur force de résistance, à l'état normal et à l'état pathologique.

Or, une méthode unique n'est pas capable de nous rendre compte de l'ensemble de ces phénomènes. Si le physiologiste a le droit de se montrer exigeant, en fait, le clinicien se trouve ramené par la force des choses à des prétentions beaucoup plus modestes. Nous nous sommes donc demandé si, parmi les exigences théoriques, il n'en était pas que l'on pût en pratique tenir pour négligeables et d'autres dont l'importance primordiale dût entacher de nullité toute méthode pratique qui n'en tiendrait pas compte.

Nous avons été ainsi amené à rejeter d'une méthode pratique les essais de détermination des modifications subies par les hématies, placées dans des solutions hypotoniques, mais encore suffisamment concentrées pour ne déterminer *aucune diffusion de l'hémoglobine*. Si les modifications subies par les globules dans ces milieux sont des plus intéressantes au point de vue théorique, dans la pratique, on se heurterait à des difficultés insurmontables lorsqu'il s'agirait de mesurer

exactement ces modifications. Il en serait de même si l'on voulait apporter dans l'étude de la diffusion de l'hémoglobine une précision mathématique et *mesurer la perte en hémoglobine* proportionnellement à la quantité du sang, dans les solutions où l'hémolyse s'établit. Et les difficultés techniques ne seraient nullement compensées par la précision des résultats obtenus. Enfin la méthode basée sur la *numération* des hématies à partir du moment où l'hémolyse commence jusqu'à celui où le liquide ne contient plus la moindre trace d'éléments figurés est passible de nombreuses objections : persistance d'hématies plus ou moins altérées même dans les solutions très diluées, impossibilité d'établir jusqu'à quel degré d'altération les globules rouges devront entrer en ligne de compte ; variations individuelles assez considérables dans les numérations faites par différents observateurs.

Nous avons conclu à la fois de notre étude critique et des nombreux essais personnels que nous avons tentés avec les divers procédés, que la méthode pratique applicable à la clinique était la méthode *macroscopique*, dérivée des travaux de Hamburger.

Cette méthode comporte, tout d'abord, la détermination du titre de la solution de NaCl, dans laquelle *les globules rouges commencent à laisser diffuser leur hémoglobine*. Dans cette solution existe une légère teinte rosée, alors que la solution du titre immédiatement supérieur reste incolore. C'est dans cette solution que déjà quelques globules rouges, les *moins résistants* évidemment (et ici nous apparaît la notion des *résistances globulaires individuelles*), laissent diffuser leur hémoglobine ; le titre de cette solution en NaCl pourra donc nous servir à désigner la *résistance minima* ou R^1.

Aux globules offrant une résistance minima, s'opposent, pour un sang donné, des globules à résistance *maxima*, c'est-à-dire des globules conservant encore leur hémoglobine alors que presque tous les autres l'ont laissé diffuser. L'expérience journalière nous a montré que si on note le titre de la solution, fortement teintée en rouge, dans laquelle après agitation, centrifugation, on ne constate *macroscopiquement* aucun dépôt, et, après nouvelle agitation, aucun trouble du liquide, on trouvera pour le même sang, recueilli dans les mêmes conditions, un chiffre constant de NaCl. Ce chiffre, désigné par R^2, correspond à la *résistance maxima macroscopique*.

Dans de nombreux essais, soumis à divers observateurs, nous avons toujours obtenu des appréciations absolument concordantes.

Ainsi se trouvait réalisée l'*unité technique*, que nous nous étions, avant tout, attaché à obtenir.

B) **Méthode personnelle de mesure de la résistance globulaire. Interprétation des résultats.** — Les solutions sont préparées, au moment même de l'examen, au moyen d'une solution mère de NaCl, *fondu* et *chimiquement pur*, à 0,60 ou 0,50 0/0. On mélange, dans un certain nombre de petits tubes cylindriques des gouttes de cette solution et des gouttes d'eau distillée en proportions faciles à déterminer par un calcul simple, de façon à obtenir des solutions de titre décroissant (ex: 48 gouttes de solution de NaCl à 0,50 + 2 gouttes d'eau distillée = sol. à 0,48 0/0). Le sang est recueilli par piqûre du doigt au moyen d'une pipette graduée de telle sorte que la quantité de sang soit égale à environ 1/50 de celle de la solution saline. Les tubes, hermétiquement fermés, sont agités, laissés en repos cinq minutes, puis centrifugés. On note le résultat obtenu. Nouvelle agitation, repos de quelques heures; au bout de ce temps, seconde centrifugation. Le second résultat obtenu est presque toujours absolument semblable au premier.

Nous avons insisté sur certains détails de technique, dont l'inobservation est susceptible de modifier les résultats: asepsie minutieuse, durée d'examen, pureté des solutions.

Cette méthode nous a toujours fourni des chiffres constants pour des sangs d'individus normaux et anormaux, examinés dans des conditions identiques.

La solution dans laquelle la diffusion de l'hémoglobine commence à se manifester (*résistance minima*) étant par exemple une solution à 0,44 0/0 de NaCl, nous disons que $R^1 = 44$. La solution correspondant à l'hémolyse macroscopique totale (*résistance maxima*) étant une solution à 0,34 0/0, nous disons que $R^2 = 34$.

Mais il faut, d'autre part, attacher une grande importance à ce que nous avons appelé l'*étendue de résistance*. Cette notion nouvelle est fournie tout d'abord par la différence existant entre R^1 et R^2. En outre, il convient de noter les modalités suivant lesquelles le passage s'établit entre R^1 et R^2 (hémolyse lente, rapide, progressive, irrégulière, etc.): c'est à quoi répondent les *courbes d'hémolyse ou de résistance* dont on trouvera, plus loin, des types.

Notre méthode, considérée par Bezançon et Labbé comme la plus pratique, a été employée ultérieurement par Widal et Ravaut, Paris et

Salomon, Rist et Ribadeau-Dumas, Rist, Guinon et Simon, Milhit, etc. C'est elle qui, modifiée dans des détails de technique, a été utilisée par les Prof. Chauffard et Widal, dans leurs beaux travaux sur les ictères hémolytiques et ces auteurs ont bien voulu souligner son caractère clinique et pratique.

C) **La résistance globulaire chez l'homme normal.**— De nombreuses recherches nous ont montré que, chez l'homme normal, la résistance globulaire varie dans de très faibles limites : $R^1 = 42$ à 44. $R^2 = 34$ à 36. Le *sexe* et *l'âge* exercent peu d'influence. Peut-être l'enfant et le vieillard présentent-ils une légère diminution de résistance. En tous cas, ces variations qui se traduisent par des différences d'un ou deux tubes, au maximum, ne sont nullement comparables à celles que l'on observe dans certains états pathologiques.

De même, l'état de *jeûne*, peu prolongé, la *menstruation* ne nous ont pas paru donner lieu à des modifications plus appréciables. En outre, si, comme l'a remarqué Hamburger, les globules rouges du sang artériel ont une résistance supérieure à ceux du sang veineux, ces différences sont peu considérables et presque négligeables dans la pratique.

D) **De la résistance globulaire et les modifications de volume des hématies dans l'ictère d'origine hépatique.** — Les auteurs classiques, et notamment le professeur Hayem, admettaient naguère que la présence des pigments biliaires dans le sang ne détermine aucune modification des hématies. Cette affirmation était surtout basée sur ce fait réel que l'anémie globulaire est relativement rare dans les ictères et surtout dans les ictères chroniques, circonstance d'autant plus paradoxale que l'on n'ignorait pas la nocivité remarquable des sels biliaires, *in vitro*, pour les globules rouges.

On pouvait donc, *a priori* penser que l'étude de la résistance globulaire fournirait quelque explication de ce phénomène paradoxal. En fait, quelques travaux isolés de Chanel, de von Limbeck, de Maragliano, de Viola semblaient montrer une certaine augmentation de la résistance globulaire dans quelques cas d'ictère. Mais les techniques de ces auteurs étaient passibles de multiples objections, les résultats peu précis et peu nombreux.

Nous fûmes d'autant plus amenés à reprendre cette étude de la

résistance globulaire dans l'ictère que nous avions pu constater, avec notre élève, M. Ribierre, d'importantes modifications morphologiques des hématies des ictériques. En appliquant, dans onze cas d'ictère, la méthode de mensuration des hématies, due à Malassez, nous avons pu établir que les globules rouges de ces ictériques présentaient une *augmentation de diamètre* de 1 à 2 μ. (8 μ. 5 à 9 μ. 25 en moyenne, au lieu de 7 μ. 5). Cette augmentation de volume est précoce et persiste jusqu'à ce que le sérum soit débarrassé de pigments. Des hématies normales placées, durant quelques heures, dans un sérum ictérique présentent également une augmentation de volume. Il s'agit donc vraisemblablement de phénomènes d'ordre physique dus à la pénétration dans les hématies de substances encore indéterminées.

Nos premières recherches sur la résistance globulaire des ictériques, mesurée avec notre méthode, furent publiées en 1902 : elles portaient sur une vingtaine de cas d'ictères de causes diverses, mais tous d'*origine hepatique* (ictère catarrhal, ictère lithiasique, ictère par compression, ictère du foie cardiaque, etc.) : dans tous *la résistance minima et la résistance maxima étaient augmentées*. Les faits, plus nombreux, que nous avons observés depuis, ont confirmé ces résultats. Au troisième ou quatrième jour d'un ictère catarrhal, on note communément les chiffres suivants : $R^1 = 36$, $R^2 = 24$. Les courbes, dont nous donnons quelques types, sont également des caractéristiques (fig. 1 et 2).

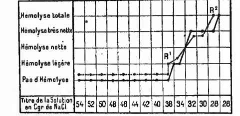


Fig. 1. — Résistance globulaire. — Ictères infectieux bénins.

Deux facteurs semblent surtout augmenter la résistance globulaire : l'*intensité* de l'ictère et son *ancienneté*.

Les malades qui présentent des *poussées* successives d'ictère (cirrhose de Hanot, foie cardiaque) voient leur résistance augmenter à chaque poussée et les valeurs de R^1 et de R^2 s'abaissent de plus en plus.

On comprendra facilement que nous nous soyons adressé pour cette étude, à des cas d'ictère franc et d'origine nettement hépatique. Mais ce sont nos travaux sur l'ictère hépatogène qui ont servi de point de départ aux recherches si remarquables de MM. Chauffard et Widal et de leurs élèves sur les ictères d'origine hémolytique, grâce auxquelles ces auteurs ont pu opposer aux ictères hépatogènes, à résistance et à

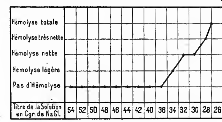


Fig. 2. — Résistance globulaire. — Ictère chronique (Lithiase ou cancer du pancréas).

diamètre globulaires augmentés, certains ictères hématogènes qui se caractérisent par l'anémie, la fragilité globulaire et la diminution du volume des hématies.

E) Interprétation de l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère hépatogène. — Nous avons voulu élucider le mécanisme de ce phénomène si curieux et les recherches cliniques et expérimentales que nous avons instituées en font saisir tout l'intérêt et montrent qu'il se rattache au grand problème de l'*immunité*.

Il est certain qu'il ne s'agit pas là, contrairement aux suppositions de Malassez, von Limbeck, Chanel, Urcelay, etc., d'une *destruction in vivo* des globules les moins résistants, sous l'influence de l'action hémolysante des sels biliaires. En effet, la *résistance maxima* est, elle-même, augmentée et le nombre des globules rouges d'un

ictérique peut s'élever parallèlement à l'augmentation de leur résistance. L'augmentation de résistance est non seulement *quantitative*, mais *qualitative*.

D'autre part, nous avons démontré, expérimentalement, que les injections intra-veineuses d'eau distillée, prolongées pendant deux mois, n'augmentent pas la résistance des globules rouges chez le chien. Ce fait comporte deux conclusions importantes : 1° La destruction *in vivo* par l'eau distillée des hématies les moins résistantes n'entraîne immédiatement aucune modification de la résistance globulaire *in vitro;* 2° Toutes les substances hémolysantes ne sont pas également capables de déterminer chez les animaux auxquels on les injecte une augmentation de la résistance globulaire : parmi elles, l'eau distillée est la moins active.

D'autres faits expérimentaux ont servi de base à notre interprétation de l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère. Nous étions fatalement amené à rechercher s'il serait possible, en pratiquant sur des animaux la ligature du cholédoque ou des injections de bile et de sels biliaires, de déterminer, chez ces animaux, une augmentation de la résistance des globules rouges aux solutions hypotoniques de NaCl, à la bile et aux sels biliaires. Les recherches de Camus et Gley sur le sérum d'anguille n'avaient-elles pas déjà trouvé que des lapins immunisés par une série d'injections intra-veineuses de ce sérum avaient un sang hyper-résistant, *in vitro*, à l'action hémolytique de cette substance ? Nous avions en outre démontré, à la suite de Cantacuzène, l'action stimulante sur l'hématopoièse, de très faibles doses de sérums hémolytiques injectés au cobaye.

Or après *ligature du cholédoque*, chez le chien, nous avons observé une augmentation de la résistance des globules rouges très notable, à l'égard des solutions hypotoniques de NaCl, moindre quoique nette, à l'égard du taurocholate de sodium, dont nous avions vérifié l'activité hémolytique intense *in vitro*. Cette augmentation de résistance est la même, que l'on emploie le sang non défibriné, le sang défibriné, ou les globules rouges lavés avec une solution isotonique de NaCl.

L'injection intra-veineuse de *bile*, chez le lapin, ne nous a pas paru modifier la résistance des hématies.

Les injections intra-péritonéales et sous-cutanées de *taurocholate de sodium*, chez le lapin et chez le chien, augmentent très notablement la résistance des hématies de ces animaux à l'eau distillée. L'augmen-

tation de résistance au taurocholate de sodium est également nette, mais relativement beaucoup moins intense.

Ces résultats ont été, en tous points, confirmés par les travaux ultérieurs de Rist et Ribadeau-Dumas, qui ont enrichi cette étude de nouveaux faits, mais n'ont en rien modifié ceux que nous avions nous-mêmes établis.

Tous ces faits concordent pour nous faire admettre que l'augmentation de résistance globulaire des ictériques est la traduction d'un état d'*immunité* acquis dans l'organisme par le globule rouge. Cette immunisation est à la fois *humorale* et *cytologique*.

Elle est *humorale*, car l'adjonction d'une très petite quantité de sérum ictérique *in vitro*, à des globules normaux, augmente leur résistance à l'eau distillée. Ce pouvoir protecteur du sérum *disparaît après chauffage* à 55 degrés pendant une demi-heure, ainsi que l'ont vu après nous Rist et Ribadeau-Dumas.

Mais l'immunisation est, en outre, *cytologique*. Nous avons montré que des globules d'ictérique (homme ou chien), minutieusement lavés et débarrassés de toute trace de sérum, conservent une résistance augmentée.

Par contre, les propriétés antilytiques d'un sérum ictérique ne peuvent pas être cédées par lui à des hématies d'un autre sang; si des globules de sang neuf mis préalablement au contact du sérum ictérique sont repris par du sérum physiologique, lavés et centrifugés, leur résistance ne varie pas.

La réalité d'un processus d'immunisation n'est donc pas douteuse; nous avons nettement fixé quelques-uns de ses caractères. Mais nous ne pouvons nous prononcer sur sa nature même.

Il ne nous paraît pas qu'il s'agisse d'un processus rigoureusement spécifique. Les recherches antérieures de Vast ont démontré que les injections répétées, à petites doses, de toluyène-diamine augmentent également la résistance des globules à l'eau distillée. D'autre part, la résistance des hématies chez les ictériques et les animaux injectés avec le taurocholate est relativement plus élevée à l'égard de l'eau distillée que vis-à-vis des sels biliaires.

Enfin, en clinique, certains états autres que l'ictère, qui s'accompagnent de destructions répétées de globules, offrent également parfois une augmentation de résistance globulaire. Dans certains cas de *cancer* cachectisant, l'augmentation de la résistance globulaire a été obser-

vée : c'est ainsi que chez un malade atteint de sarcome du maxillaire inférieur, avec état cachectique très prononcé, observé par nous $R^1=34$ le 28 janvier 1898 tombait à 33 quelques mois après. Il faut savoir d'ailleurs que cette augmentation de la résistance globulaire n'est pas constante dans le cancer : avec M. Laubry, nous avons observé dans un certain nombre de cas une résistance normale.

Dans le paludisme, Viot a montré que la résistance globulaire est fréquemment augmentée après une série d'accès.

Il nous semble logique d'admettre que dans ces différents états il se forme dans l'organisme des *antihémolysines*, par vaccination, sous l'influence des destructions modérées, mais répétées, de globules. Si l'immunisation humorale peut offrir une certaine spécificité, l'immunisation cytologique, réalisée par des modifications de perméabilité du stroma globulaire, se traduit d'une façon beaucoup plus banale par l'augmentation générale de résistance de l'élément.

L'étude de l'hémolyse, que nous avons abordée dans notre rapport au Congrès de 1900 et que le Dr Ribierre a poursuivie sous notre direction, en nous montrant que l'action des divers agents chimiques hémolytiques s'exerce par des processus sensiblement identiques, nous permettait de prévoir ce résultat.

Conclusions. — Nous avons établi une méthode simple, applicable à la clinique pour l'étude de la résistance globulaire. Cette méthode nous paraît avoir réalisé *l'unité technique* si désirable dans ce genre de recherches.

On aurait pu croire tout d'abord, que la clinique et le diagnostic ne recueilleraient pas grand bénéfice de ce genre de recherches. L'évolution ultérieure a démontré une fois de plus que la pratique médicale pouvait toujours bénéficier de l'observation rigoureuse d'un fait, si éloigné de la clinique journalière qu'il pût paraître. Nous avions établi sur des bases irréfutables la réalité de l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère hépatique. Dans leurs remarquables travaux, MM. Chauffard et Widal ont creusé le sillon que nous avions tracé et, à l'heure actuelle, l'étude de la résistance globulaire permet seule de trancher la question primordiale de l'origine hépatique ou hémolytique de certains ictères.

A un point de vue plus général, l'étude de la résistance globulaire nous a permis d'apporter quelques éclaircissements au grand problème

de l'immunité et nous a fait pénétrer plus avant dans les rapports des cellules vivantes avec les milieux qui les entourent et dans la connaissance des causes qui peuvent augmenter ou diminuer leur altérabilité.

Avec nos élèves Giroux et Aubertin, nous avons apporté une contribution personnelle à l'histoire anatomo-clinique de l'ictère hémolytique. Dans un cas que nous avons observé nous avons fait une analyse comparative des lésions de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Nous avons montré que, d'après les aspects histologiques, il n'y avait certainement pas d'hyperfonctionnement de la rate, car ce qu'il y a de plus frappant au niveau des cordons de la pulpe, ce n'est pas la macrophagie mais l'encombrement par les globules rouges à détruire, comme si l'activité macrophagique se trouvait au-dessus de sa tâche. Nous en avons conclu que l'altération sanguine dont la cause même est encore inconnue doit être chronologiquement considérée comme primitive, la lésion des tissus hémolytiques (rate) et biligéniques (foie) étant secondaire, la lésion du tissu hématopoiétique (moelle osseuse) étant réactionnelle.

TRAVAUX DE THÉRAPEUTIQUE

Traitement des Affections du Cœur et des Vaisseaux

HYGIÈNE DES MALADIES DU CŒUR (Bibliothèque d'hygiène thérapeutique, Masson et Cie, 1899)

Repos et mouvement chez les cardiaques (*Presse Medicale*, 23 mai 1900).

Les médications hémostatiques (*Presse medicale*, 22 décembre 1900).

Sérothérapie et cytothérapie (*Presse médicale*, 27 mars 1901).

Le régime hypochloruré chez les cardiaques (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 13 novembre 1903).

La cure de déchloruration au cours des maladies du cœur (En collab. avec M. le Dr Digne, *Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 28 juillet 1905).

Action thérapeutique des nitrites (nitrite d'amyle) (*Soc. de Biologie*, 22 octobre 1904).

Action pharmacodynamique de la trinitrine (action totale) (*Soc. de Biologie*, 26 mai 1906).

Action pharmacodynamique de la trinitrine. Action dissociée et action prolongée (*Soc. de Biologie*, 2 juin 1906).

Action des courants de haute fréquence sur la tension artérielle (*Congrès pour l'avancement des sciences*, Lyon 1906, août).

Action pharmacodynamique des nitrites alcalins (4e note), (*Soc. de Biologie*, 1er juin 1909).

Action pharmacodynamique et thérapeutique des nitrites (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, janvier 1908).

Les injections intra-veineuses de strophantine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (En collab. avec M. le Dr Leconte, *Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 26 mars 1909.

La strophantine, ses indications, son mode d'emploi (En collab. avec M. le Dr Leconte, *Journ. Médic. français*, 15 mars 1911).

Sur le traitement spécifique des aortites syphilitiques et des anévrismes de l'aorte (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, 1912, p. 561).

Indications des eaux minérales dans les maladies de l'appareil circulatoire et du sang (En collab. avec M. le Dr Ribierre, *Paris Medical*, 6 avril 1912).

Du régime diététique dans les affections cardio-vasculaires (*Arch. des mal. du Cœur, des V. et du S.*, 1913, p. 225).

L'ouabaïne cristallisée d'Arnaud (En collab. avec M. le Dr Lutembacher, *Bull. de l'Acad. de Medecine*, mars 1917).

L'ouabaïne d'Arnaud (En collab. avec M. le Dr Lutembacher, *Paris Medical*, 4 mai 1918).

Ouabaïne et digitale (En collab. avec M. le Dr Lutembacher, *Paris Médical*, 4 mai 1918).

Traitement des maladies du cœur (En collab. avec M. le Dr Nobécourt, In Traité de Debove et Achard, 2e édition).

L'étude de l'insuffisance cardiaque et de ses formes dites irréductibles nous a conduit à examiner de plus près les médications opposées à cette affection et à en chercher de nouvelles. Les recherches que nous avons faites avec M. Leconte sur les strophantines nous avaient ouvert la voie. Celles que nous avons poursuivies ultérieurement avec M. Lutembacher sur l'ouabaïne d'Arnaud nous ont permis, croyons-nous, d'arriver à une solution satisfaisante de la question.

L'irréductibilité de l'asystolie tient à des causes multiples, extra ou intra-cardiaques. De beaucoup la plus intéressante est celle qui résulte de ce que le cœur est incapable de réagir à la médication. Potain l'avait signalée et il avait remarqué que la dilatation excessive du cœur est en raison de l'asthénie myocardique dont elle témoigne une contre-indication à l'emploi de la digitale. Merklen avait de plus noté qu'en pareil cas, la digitale, loin de diminuer le volume de l'organe a plutôt pour effet de l'exagérer.

Il nous fallait donner l'explication de ces phénomènes. Or les données récentes, relatives à l'action de la digitale sur les diverses fonctions du cœur nous l'ont fait trouver.

On sait que la digitale agit merveilleusement sur la fonction dromotrope et augmente le temps que met l'onde de contraction pour passer de l'oreillette au ventricule. De plus et accessoirement elle modère le pouvoir chronotrope. Pour ces deux raisons, le cœur ralentit ses battements. Mais son influence sur la tonicité myocardique est pratiquement nulle. Aussi quand un cœur dont la tonicité est fortement diminuée est soumis à l'action de la digitale, il se trouve forcé, par suite de l'augmentation de la durée de la diastole, de se contracter sur une quantité plus considérable de sang. Comme il ne peut pas y adapter son énergie il se dilatera encore plus.

Ceci établi, il était nécessaire, pour combattre cette sorte d'irréductibilité, de trouver un médicament capable de suppléer à l'inefficacité de la digitale et de relever la tonicité myocardique. C'est dans ce but que nous nous sommes adressé à la strophantine.

On savait depuis les recherches expérimentales de Vulpian et

Pelikan que le strophantus possède une action remarquablement énergique sur le cœur et que ses effets s'exercent uniquement sur le myocarde dont il accroît le tonus, sans intervention d'autres facteurs. Ce poison, et surtout son principe actif, la strophantine, isolée par Fraser, se montrèrent au lit du malade des remèdes très puissants et susceptibles par cela même de comporter certains dangers. Pour ces raisons, la strophantine fût abandonnée. Fraenkel (de Badenweiler) en reprit l'étude en 1906. Il signala quelques résultats merveilleux obtenus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque grave, par les injections intra-vasculaires de strophantine. Ils furent confirmés par d'autres auteurs et nous-même avec M. Leconte, en 1909, nous en avons rapporté un certain nombre. Mais comme la première fois des échecs, des désastres même furent signalés et quelques cas de mort subite ayant été notés, la médication fût à nouveau frappée de discrédit.

Nous n'avons pas voulu nous associer à ce verdict et l'expérience nous ayant montré dans la strophantine le seul médicament capable d'agir quand la digitale a échoué, nous nous appliquâmes à chercher la raison de ses dangers et le moyen d'y remédier.

Or il résulte des travaux poursuivis sur ce sujet avec M. Lutembacher que, comme l'a indiqué d'ailleurs Robert Hatcher, la cause principale des insuccès de la strophantine tient à la diversité des produits désignés sous ce nom et à la connaissance imparfaite de leur degré de toxicité. Ces inconvénients ne seraient guère à redouter s'il était possible d'introduire le médicament par la voie gastrique, ce qui permettrait de fractionner les doses et de tâter plus facilement la susceptibilité du malade. Mais la strophantine administrée de cette façon provoque des phénomènes d'intolérance avant qu'un effet thérapeutique utile puisse être obtenu. Force était donc de s'adresser à une autre voie : la voie intra-musculaire ou la voie intra-veineuse et de ne se servir que d'un produit fixe à toxicité bien déterminée.

Or les produits livrés dans le commerce sous le nom de strophantine sont des plus nombreux. On a fait tour à tour usage de la strophantine amorphe tirée du Strophantus hispidus ou du Strophantus Kombe, des strophantines cristallisées provenant de l'une ou l'autre de ces plantes et du Strophantus Gratus, mais ces dernières, malgré leur dénomination, ne sont pas toujours à l'état de cristallisation parfaite. On voit donc les dangers que l'on fait courir aux malades en s'adressant à des médicaments aussi variables dans leurs effets, surtout quand

on les introduit à doses massives et par voie intra-veineuse, étant donné surtout que la « zone maniable », c'est-à-dire l'intervalle qui sépare l'action thérapeutique de l'action toxique, est extrêmement restreinte.

Il nous fallait donc, si nous voulions réussir dans nos recherches, ou bien faire usage de strophantines dont la toxicité serait moins grande ou trouver un produit d'activité constante et définie.

Nous nous adressâmes pour cela au Prof. Arnaud du Muséum dont la compétence en matière de strophantine nous était bien connue. Sur notre désir, il se livra à de nouvelles expériences et arriva à isoler un certain nombre de produits dont la puissance toxique était très inférieure à celle des strophantines cristallisées livrées dans le commerce. Malheureusement leur action thérapeutique était en même temps très réduite. Le Prof. Arnaud poursuivait ses travaux quand la mort est venue le surprendre. Entre temps il nous avait conseillé de reprendre l'étude d'un glucoside qu'il avait isolé du Strophantus gratus et auquel il avait donné le nom d'ouabaïne à cause de son identité presque complète avec le glucoside extrait de l'Aconcanthéra-ouabaïo. Ce produit est d'une cristallisation parfaite et c'est certainement de tous les glucosides du strophantus le mieux défini et le plus stable. Mais on doit, quand on veut l'employer, spécifier qu'il s'agit de l'ouabaïne préparée par Arnaud, car il existe une autre ouabaïne en usage en Allemagne extraite du strophantus d'après la méthode de Thoms et appelée également par cet auteur strophantine cristallisée G. L'ouabaïne d'Arnaud a une fixité d'action remarquable; sa toxicité n'est pas plus grande que celle de la strophantine amorphe, elle peut, par conséquent, être maniée impunément. La preuve en est que nous l'avons employée près de 2 000 fois sans jamais observer d'accident grave, encore moins, de cas de mort. C'était donc le médicament de choix auquel nous devions nous adresser, puisque, comme la strophantine, il a une action presque élective sur le tonus cardiaque et qu'il est sans danger. Il restait à en établir les indications et la posologie.

En possession des données que nous avions acquises sur les causes de l'inefficacité de la digitale nous n'eûmes pas de peine à nous convaincre que l'ouabaïne devait convenir surtout aux cas où la dilatation cardiaque constitue le phénomène primordial de la défaillance du cœur et à ceux où elle survient secondairement à la suite d'une série d'autres complications.

S'il est une circonstance où la dilatation ou mieux la distension aiguë du cœur constitue l'élément essentiel de l'insuffisance cardiaque, c'est celle qui est réalisée par l'œdème aigu du poumon ou encore par l'accès angineux de décubitus qui apparaît de préférence la nuit chez les sujets atteints de lésions aortique ou rénale avec hypertension artérielle. On sait que la digitale est absolument inactive contre ces accidents et ce fait est une démonstration nouvelle de la justesse des considérations exposées précédemment et relatives à l'inefficacité de ce médicament dans les troubles de la tonicité myocardique. Le recours à l'ouabaïne s'impose alors, mais nous ne pensons pas toutefois qu'il doive être immédiat et le mieux est d'agir tout d'abord comme on le fait d'ordinaire, en pratiquant une saignée générale de 3 ou 400 grs., qui a pour effet de soulager la circulation et de faciliter le travail du cœur. Mais cette méthode comporte elle même certaines réserves et nous ne la croyons pas justifiée si les accidents sont accompagnés d'un abaissement excessif de la pression artérielle. Dans le premier cas, l'injection d'ouabaïne doit être pratiquée 6 heures environ après la saignée. Dans le second il faut s'abstenir de toute émission sanguine et faire l'injection de suite. La dose de 1/4 de milligramme constitue la dose de début, puis 12 heures après on fait une nouvelle injection d'un 1/2 milligr., suivie d'une troisième 24 heures après à la même dose. En procédant de cette façon nous avons conscience d'avoir sauvé l'existence de nombre de malades et si parfois nous n'avons pas pu empêcher la mort, jamais nous ne l'avons provoquée.

L'emploi des substances dérivées du strophantus n'est pas moins favorable dans le traitement des insuffisances cardiaques progressives.

Le premier cas où nous avons fait usage de la strophantine, l'ouabaïne nous étant alors inconnue, concernait un malade atteint depuis longtemps d'accidents d'insuffisance cardiaque progressive et consécutive à une myocardite alcoolique. La médication digitalique, après avoir été suivie d'heureux effets, était devenue complètement inactive. Le malade était en état d'anasarque, ses membres supérieurs et inférieurs étaient démesurément infiltrés; il présentait une hypertrophie considérable du foie et une stase veineuse généralisée avec turgescence des jugulaires; le cœur très augmenté de volume était en arythmie complète et on entendait dans la région de la pointe un souffle d'insuffisance mitrale survenu secondairement et qui était là, à

n'en pas douter, de nature fonctionnelle. Nous pratiquâmes des injections intra veineuses de strophantine amorphe à la dose de 1 milligramme pendant 3 jours de suite, sans avoir dissimulé à la famille que notre médication était périlleuse, mais que la situation du malade l'était encore plus si l'on n'intervenait pas. Les résultats du traitement furent merveilleux et après quelques jours il se produisit un effondrement des œdèmes en même temps qu'une diurèse abondante s'établissait et que tous les accidents de l'insuffisance cardiaque disparaissaient comme par enchantement. Six semaines plus tard, le malade reprenait ses occupations, et il pouvait même entreprendre de longs voyages, à conditions toutefois de se soumettre à de certains intervalles à la médication digitalique, laquelle avait du même coup retrouvé toute son activité. La mort ne survint que 5 ans après dans des circonstances que nous ignorons, le sujet de notre observation se trouvant alors à l'étranger. Nous obtînmes par la suite d'autres succès analogues et c'est, comme nous l'avons dit, ce qui nous a conduit, au lieu de rejeter, comme l'ont fait trop facilement certains auteurs, l'emploi des strophantines, à rechercher les causes de leur insuccès et à leur substituer en fin de compte l'ouabaïne dont l'efficacité est tout aussi grande et qui ne comporte pas les mêmes aléas.

Des observations déjà nombreuses nous ont montré en effet que l'on peut demander à l'ouabaïne tout ce que la strophantine a donné jusqu'ici et qu'elle convient notamment au traitement de l'insuffisance cardiaque consécutive aux cardiopathies valvulaires, à la myocardite subaiguë ou à la symphyse du péricarde quand la médication digitalique est devenue complètement impuissante.

Dans ces cas nous procédons de la façon suivante. Si le malade vient d'être soumis récemment à l'action de la digitale, nous attendons quelques jours avant de procéder à l'administration de l'ouabaïne qui pourrait être alors dangereuse et nous nous bornons pendant ce temps à une médication purement symptômatique. Une semaine après environ nous faisons une première injection intra-veineuse avec une solution fraîche de 1/4 de milligramme d'ouabaïne, dose faible qui a l'avantage de tâter pour ainsi dire la susceptibilité du sujet. La voie intraveineuse doit être préférée à toute autre. Les injections hypodermiques présentent, il est vrai, la même efficacité, mais quelque soin que l'on y mette elles sont toujours un peu douloureuses, tandis que les injections intra-vasculaires ne le sont pas, à condition toutefois que le liquide

soit bien introduit exactement dans la veine, sinon il peut se produire des réactions extrêmement pénibles et quelquefois même une nécrose localisée du tissu cellulaire. Dans certains cas nous avons noté chez des sujets prédisposés, alors que l'injection avait été correctement faite, une légère élévation thermique, d'ailleurs sans importance. Ajoutons enfin que la solution n'est pas irritante pour les parois de la veine qui conserve sa perméabilité, même après un grand nombre d'injections. Les jours suivants nous pratiquons une deuxième, puis une troisième injection de 1/2 milligramme à 24 heures d'intervalle, de façon à administrer ainsi 1 milligramme 1/4 à 1 milligramme 1/2 en 3 jours. On peut au besoin faire une quatrième injection également d'un 1/2 milligramme. Le seul accident qui puisse survenir, très rare d'ailleurs, consiste dans des phénomènes nauséeux, bien plus fréquents quand on donne le médicament par injection et qui sont alors une des raisons de son insuccès.

Cette médication nous a conduit à noter quelques éventualités intéressantes. La première est que très fréquemment la cure par l'ouabaïne suffit à elle seule pour faire disparaître tous les accidents. La tension artérielle se relève et cela bien plus rapidement que par tout autre traitement ; les stases veineuses, viscérale et périphérique, diminuent peu à peu et la diurèse se rétablit. Si les troubles n'ont pas complètement régressé après une première cure, on en pratique une seconde et au besoin une troisième à 8 ou 10 jours de distance et toujours aux mêmes doses. Il est inutile d'ajouter que pendant ce temps le malade doit être soumis au repos complet et au régime lacté.

Nous avons remarqué d'autre part, ainsi que nous l'avons déjà signalé, que l'administration de la strophantine ou de l'ouabaïne avait pour effet de rendre à la digitale l'activité thérapeutique qu'elle avait antérieurement et qu'elle semblait avoir perdue à tout jamais. Cet effet peut même se maintenir pendant des mois ou des années, comme nous l'avons indiqué au sujet du malade dont nous avons rapporté l'histoire.

Enfin, particularité encore plus curieuse, cette sorte de « réactivation » de la digitale se produit même quand l'ouabaïne n'a en apparence donné aucun résultat. C'est, il faut le dire, assez fortuitement que nous avons constaté ce phénomène. Ayant administré en vain de l'ouabaïne à quelques sujets, puis en désespoir de cause,

étant revenu à l'emploi de la digitale, nous eûmes la surprise de voir que celle-ci avait retrouvé toute son efficacité, absolument comme dans les cas précédents et comme si l'ouabaïne avait activement agi. Ces faits frappèrent vivement notre attention ; il restait à trouver l'explication. Pour cela il faut se souvenir que la digitale n'a que fort peu d'action sur le tonus du cœur. Son effet principal est d'en ralentir les battements, de prolonger le temps de la diastole des ventricules et de leur faciliter leur réplétion. Par contre les substances dérivées du strophantus ont une influence médiocre ou tout au moins accessoire sur le rythme du cœur, mais très énergique sur son tonus. L'augmentation de la force de la systole peut alors suffire pour que tous les accidents guérissent et c'est très vraisemblablement à elle que sont dus les cas heureux de la première catégorie. Les autres sont, à notre avis, d'une interprétation aussi facile. Quand la digitale est donnée à des sujets en état d'asthénie myocardiaque, elle provoque bien comme chez les autres ses effets habituels, notamment le ralentissement du cœur, mais comme elle est incapable d'agir sur le tonus cardiaque, elle n'a aucun effet sur la dilatation des cavités qui tend plutôt à augmenter. Ainsi se trouve réalisée cette « action dissociée » dont parlait Merklen. Il en est autrement lorsque l'asthénie myocardiaque a été vaincue par l'emploi préalable de l'ouabaïne surtout étant donné ce fait, actuellement bien démontré, que les strophantines ne circulent pas dans le sang, mais se fixent sur le myocarde comme le ferait une teinture. Dans ce cas l'action de la digitale redevient « totale » et les cavités cardiaques, après s'être plus complètement remplies, peuvent enfin se vider à fond de leur contenu, grâce à l'énergie reconstituée de la systole. L'équilibre circulatoire étant rétabli, il n'y a dès lors plus de motif pour que les accidents de l'insuffisance cardiaque ne régressent pas, quand bien même l'ouabaïne n'aurait pas paru donner de résultats appréciables. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que l'on voie disparaître à la suite de l'emploi simultané ou successif des deux médicaments des troubles qui auront résisté à chacun d'eux administré isolément. L'ouabaïne et la digitale constituent, comme on le voit, par leur association une sorte de complexe thérapeutique qu'il est important de connaître, en raison des résultats inespérés auxquels il donne lieu dans nombre de cas d'insuffisance cardiaque jugés irréductibles.

L'étude pharmacodynamique des *composés nitreux* a intéressé autant les physiologistes que les médecins. Ces composés, introduits dans la thérapeutique par Lauder Brunton, ont donné d'excellents résultats dans le traitement de l'angine de poitrine et des accidents consécutifs à l'élévation brusque de la tension artérielle. Il nous a paru intéressant d'en reprendre l'examen en utilisant à cet effet les procédés perfectionnés dont nous disposons actuellement pour la mesure de la pression artérielle. Nos recherches ont porté surtout sur le nitrite d'amyle, la nitroglycérine et le nitrite de soude, les autres n'ayant pas d'avantages marqués sur eux et présentant au contraire des inconvénients dont nous avons élucidé le mécanisme.

Nitrite d'amyle. — C'est celui dont l'action sur l'homme se rapproche le plus de celle relevée par les physiologistes sur les animaux. La brusquerie de ses effets provient des réactions antagonistes ou modificatrices de la part du sujet et les tracés obtenus sur l'homme sont tout à fait superposables à ceux que l'expérimentation physiologique permet de recueillir.

La phase d'action du médicament est comprise entre la 7e ou la 9e seconde et la 90e ou 100e environ. Elle se caractérise, comme on le sait, par la fréquence du pouls dans la proportion d'un tiers, parfois même de la moitié ; elle s'accompagne d'abaissement de la pression artérielle qui est à son maximum vers la 15e seconde. Une forte anhélation provoque des différences allant jusqu'à 7 cm. Hg et peut-être un moindre au cas d'hypertension permanente.

Par contre l'abaissement est plus marqué au cas d'hypertension paroxystique. Chez un sujet atteint de colique de plomb la tension qui était de 25 cm., fût ramenée à 11 cm. à la suite de l'inhalation de 8 gouttes de nitrite d'amyle, en même temps que la douleur disparaissait pour ne revenir que 3 heures après, bien que la tension fût depuis longtemps revenue à son chiffre normal.

Les physiologistes discutent encore pour savoir l'ordre de succession et la relation des deux phénomènes essentiels : la tachycardie et l'abaissement de la tension. A notre avis c'est la seconde qui se manifeste tout d'abord et la tachycardie paraît être fonction de la vaso-dilatation périphérique.

Lauder Brunton a conclu dans le même sens. Marshall et François Franck croiraient plutôt que la tachycardie amylique est due à une

action directe du poison sur le cœur. Mais Plumier, assistant de Frédéricq, n'admet pas cette interprétation et conclut de ses expériences qu'il faut penser avec nous que l'accélération du pouls déterminée par l'anhélation du nitrite d'amyle n'est qu'une conséquence de la chute de pression qu'elle provoque.

De plus, dans nos recherches, nous avons signalé un fait intéressant relativement aux contre-indications de l'emploi du médicament. Il consiste en ceci : que le nitrite d'amyle provoque très souvent vers la fin de sa période d'action une sorte de ralentissement antagoniste des pulsations, en même temps que la pression se relève au-dessus du chiffre antérieurement noté. Cette constatation avait déjà été faite par Leech et elle montre que le nitrite d'amyle est susceptible, en créant une phase réactionnelle importante, de déterminer le retour d'accidents qu'il est destiné à combattre.

Cette considération nous a conduit à renoncer à l'emploi de ce médicament dont l'action brutale n'est pas toujours sans danger, sans compter qu'il est souvent associé à d'autres produits dont l'action peut être nocive, comme le nitrite d'iso-amyle et le nitrite d'isobutyle. On manque, en effet, de réactions fidèles pour déterminer son état de pureté.

L'administration du médicament par voie digestive ne présente aucun avantage. D'ailleurs très souvent il est mal supporté et donne lieu à des vomissements.

Trinitrine. — Nous avons tour à tour étudié, parmi les nitrites organiques, l'éther nitreux, le nitrite d'isobutyl, etc... et surtout le trinitrine. C'est ce dernier composé qui nous a donné les meilleurs résultats à cause de son action plus fidèle et de son maniement plus facile.

On ne doit pas s'attendre cependant, même si l'on emploie des doses fortes (XII à XV gouttes de la solution alcoolique à 1 0/0, solution officinale), à avoir des résultats de tous points superposables à ceux obtenus avec le nitrite d'amyle. Toutefois la succession des phénomènes est presque semblable. Les modifications de la forme du pouls commencent à se manifester de la 30e à la 60e seconde ; elles sont à leur maximum entre la 2e et la 3e minute. Elles commencent à disparaître vers la 4e minute et le tracé reprend progressivement sa forme antérieure. Comme on le voit elles

rappellent assez bien celles que l'on observe après inhalation du nitrite d'amyle. Mais il est intéressant de noter que parfois ces modifications apparaissent dans la forme du pouls sans qu'il y ait d'accélération notable des pulsations ni d'abaissement de la pression artérielle.

Chose plus curieuse encore, nous avons pu prendre les tracés chez des sujets qui accusaient une action particulièrement favorable du médicament sans remarquer de différence sensible dans l'état de la circulation examinée par les moyens à notre disposition. C'est, en effet, un caractère très particulier de l'emploi des nitrites par *voie digestive*, que la dissociation des actions pharmacodynamiques. Elles ne s'observent pas en physiologie où la substance est administrée par voie *intra-veineuse*.

Une autre constatation non moins intéressante est la facilité avec laquelle les malades s'accoutument à l'emploi de ces substances : si l'on fait inhaler du nitrite d'amyle à un malade pour obtenir les résultats signalés précédemment, on sera surpris, au bout de quelques minutes, alors que le retour à la normale est acquis depuis déjà longtemps, de voir qu'une nouvelle inhalation n'est suivie que d'un effet très peu appréciable. Il en est de même avec la trinitrine.

Il est une autre considération dont la valeur est également considérable au point de vue de l'action thérapeutique de ces médicaments, c'est qu'ils sont incapables l'un et l'autre de provoquer des modifications persistantes ; nous avons administré la trinitrine à doses très fortes, XXX à L gouttes dans les vingt-quatre heures sans incident d'ailleurs, la toxicité de la trinitrine étant beaucoup moins forte qu'on ne l'a prétendu et nous avons recueilli des tracés non plus après l'ingestion des doses, mais dans l'intervalle ; or, jamais nous n'avons pu contater l'existence de modifications durables, même si celles-ci avaient paru tout d'abord manifestes.

En résumé, la trinitrine doit constituer une médication symptomatique capable d'agir, et alors très efficacement, contre un accident fortuit, accès angineux, œdème pulmonaire ; son action et son innocuité doivent alors, à notre avis, la faire préférer au nitrite d'amyle.

Par contre, elle n'a pas de valeur préventive ni durable, et il faut en restreindre l'emploi aux seuls moments utiles, si l'on veut lui conserver toute son action au moment où l'on en aura besoin.

Nitrite d'éthyle. — Le nitrite d'éthyle est habituellement employé sous forme de solution alcoolique (éther nitreux alcoolisé ou liqueur anodine nitreuse), ou mieux sous forme d'un mélange de 300 grammes d'alcool à 90°, de 78 grammes d'acide azotique officinal et de 22 grammes d'eau distillée: c'est l'esprit de nitre dulcifié.

Nous l'avons prescrit à des malades à l'état de crise angineuse pour déterminer la sédation immédiate que provoquent le nitrite d'amyle et la trinitrine.

Les tracés sphygmographiques ne nous ont jamais paru présenter de modifications appréciables. On peut, en résumé, en user d'une façon continue, à la dose de 2 à 4 grammes, pour déterminer des actions sédatives sur le système vasculaire ; par contre, lorsqu'il s'agit d'obtenir des effets immédiats le nitrite d'éthyle doit céder le pas aux deux autres nitrites organiques auxquels il est manifestement inférieur.

Ether tétranitrique de l'érythrite ou tétranitrol. — Il a été surtout recommandé par Breadbury comme ayant une action de même nature que les nitrites précédents, mais plus tardive et aussi plus prolongée. Nous n'avons pas pu obtenir des tracés confirmatifs de cette assertion. De plus, le médicament détermine trop souvent les phénomènes pénibles particuliers aux nitrites (battements céphaliques, constriction de la gorge, etc.) aussi en avons-nous abandonné l'emploi.

Nitrites alcalins. — Les nitrites de sodium et de potassium ont été considérés comme doués d'une action comparable à celle des nitrites des alcools. Cependant la variabilité qui caractérise l'action pharmacodynamique des nitrites en général, exception faite pour le nitrite d'amyle, est surtout manifeste lorsqu'il s'agit de nitrites alcalins.

Le nitrite de potassium est le plus infidèle, il nous paraît dénué d'intérêt thérapeutique.

Le nitrite de sodium, très recommandé par Lauder-Brunton, fournit parfois des tracés comparables à ceux que l'on obtient avec la trinitrine. Mais il est loin d'en être toujours ainsi. Cependant nous avons pu démontrer que l'action du nitrite de sodium commence à se manifester à la 15e ou à la 20e minute ; qu'elle est à son maximum de la 30e à la 40e minute et que les modifications qu'elle imprime à la forme du pouls persistaient pendant un temps variant de une heure et demie à deux heures.

L'abaissement du chiffre de la pression maxima ne se manifeste qu'exceptionnellement et peut manquer même dans les cas où les tracés accusent des modifications certaines.

L'accélération du pouls est toujours très peu marquée et il est fréquent qu'elle ne soit pas appréciable. Les phénomènes subjectifs, d'ordinaire très modérés, sont caractérisés par la sensation de battements dans la tête, lesquels sont toutefois moins pénibles qu'après l'emploi des nitrites organiques. Ces troubles font d'ailleurs le plus souvent défaut.

Nous avons fait remarquer, d'autre part, que les doses inférieures à 10 centigrammes ont toujours été inefficaces. La dose optima est de 15 à 25 centigrammes, sans qu'il soit prudent de la dépasser, car, avec 30 centigrammes, nous avons vu apparaître des troubles un peu inquiétants (vertiges, nausées, vomissements). Le faible écart qui sépare la dose supposée efficace de la dose dangereuse, ou autrement dit l'étroitesse de la *zone maniable* nous paraît être un inconvénient et mérite d'être signalé.

En ne prenant ici que les médicaments les plus habituellement en usage, et en opposant l'action constante et immanquable du nitrite d'amyle à celle, encore évidente au point de vue subjectif quoique souvent aléatoire objectivement de la trinitrine, et enfin à celle si inconstante du nitrite de soude, nous avons émis les conclusions suivantes :

Les nitrites, pour agir utilement sur la pression vasculaire, doivent surprendre l'organisme par leur rapidité d'action avant que le système régulateur de la pression ait pu parer aux modifications provoquées par le médicament.

Les nitrites ont, en effet, une action d'autant plus inconstante qu'elle est plus tardive, ce qui entraîne comme corollaire facile à prévoir leur impossibilité absolue à déterminer des effets durables sur la pression artérielle. Ils doivent donc constituer une médication symptomatique destinée à combattre les accidents multiples que provoquent les écarts anormaux de la pression artérielle, mais elle est incapable de faire régresser l'hypertension habituelle.

Nous n'exclurons de cette interdiction que l'esprit de nitre doux, qui agit moins comme hypotenseur que comme sédatif général du sys-

tème circulatoire et ne compromet pas l'action éventuelle des autres composés nitreux.

On peut le donner sans dommages et avec profit à la dose longtemps prolongée de 2 à 4 grammes par jour. Nous en usons plus volontiers que du nitrite de soude.

Mais quand il s'agit de mettre dans les mains du malade un médicament susceptible de le prémunir contre des accidents inopinés, douloureux ou menaçants, c'est aux nitrites organiques qu'il faut avoir recours. Parmi ces derniers, c'est la trinitrine qui reste le médicament de choix, le nitrite d'amyle agissant trop brutalement et exposant parfois le malade aux dangers de l'hypertension réactionnelle.

Autres Travaux de Thérapeutique

Hygiène des vêtements (*Revue d'Hygiene*, 1888).

Alimentation dans la fièvre typhoïde (*Soc. Médic. des Hôpitaux de Paris*, 16 février 1900).

Les étapes historiques de l'opothérapie (*Presse Medicale*, 10 mars 1900).

Traitement des épanchements pleuraux à répétition par les injections gazeuses (En collaboration avec M. le Dr Quiserne, *Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 23 mai 1902).

Pleurésie récidivante (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 17 avril 1903).

Traitement des épanchements pleuraux récidivants par les injections gazeuses (*Academie de Medecine*, 26 mai 1908).

Précis de Thérapeutique (Bibliothèque Gilbert et Fournier, J.-B. Baillière et fils, 1907. Un volume in-8 de 490 pages).

Nous attirerons particulièrement l'attention sur deux des travaux précédents : l'un concernant le régime alimentaire des typhoïdiques, l'autre le traitement des pleurésies récidivantes.

Régime alimentaire dans la fièvre typhoïde. — Depuis longtemps nous avons pris l'habitude de nourrir moins parcimonieusement qu'on ne le fait d'ordinaire les sujets atteints de fièvre typhoïde, l'inanition relative à laquelle on les soumet nous ayant paru être un des facteurs de gravité de la maladie. Nous n'avons eu qu'à nous louer de cette pratique. Certains nous l'ont reproché, mais il suffit d'avoir vu les malades alimentés de la façon que nous avons indiquée pour se

convaincre que ce reproche est injustifié. Nous n'hésitons pas à les nourrir de viande crue ou peu cuite, sans en avoir jamais constaté de mauvais effets et il serait surprenant qu'il en fût ainsi, alors qu'on recommande l'usage de la viande chez des sujets porteurs d'ulcérations intestinales, au cours de la dysenterie par exemple, comme étant l'alimentation qui laisse le moins de déchet intestinal. Nos observations portent actuellement sur plus de 200 malades. Dans tous les cas, nous avons vu la fièvre typhoïde abrégée dans sa durée, exempte de complications graves et notamment de ces affections secondaires que l'on constate si fréquemment au cours de la convalescence. M. le Prof. Chantemesse, dans une étude qu'il a faite relativement au traitement des typhoïdiques, a relevé les cas de mort de tous les hôpitaux de Paris et, rencontre assez curieuse, c'est à l'hôpital Saint-Antoine où se trouvait alors notre service, que la statistique a été de beaucoup la meilleure. Je n'ai pas la prétention de m'attribuer les bons résultats de l'enquête faite par M. le Prof. Chantemesse, mais il est permis tout au moins d'en conclure que le mode d'alimentation que j'ai institué ne provoque pas plus souvent la mort que la pratique contraire.

Traitement des pleurésies récidivantes. — En 1888, Potain avait signalé les bons effets donnés par les injections intra-pleurales d'air stérilisé dans le traitement de l'hydropneumothorax. Toutefois ces indications avaient été mal comprises et pour beaucoup d'auteurs notre regretté maître aurait prétendu inaugurer ainsi une médication systématique de l'hydropneumothorax. Cette interprétation est erronée et Potain a voulu seulement par sa méthode s'opposer à la reproduction de la fistule pleuro-pulmonaire qui suit presque fatalement la décompression due à l'évacuation trop rapide du liquide. En pareil cas l'air injecté dans la plèvre empêche le liquide de se reproduire trop vite et permet ainsi aux poumons de ne se décomprimer que progressivement, de sorte que le trajet fistuleux reste fermé.

Nous avons généralisé ce procédé au traitement des pleurésies, non pas à proprement parler pour guérir la maladie, mais seulement pour empêcher la reproduction trop rapide ou incessante du liquide, si fréquente dans les pleurésies purulentes et les pleurésies de tout autre nature. Ce procédé nous a donné les meilleurs résultats. Il a été à la suite de nos travaux étudié par MM. Achard, Kuss ; James Barr d'Edimbourg y a eu également recours et cet auteur, qui avait cru

tout d'abord inaugurer une nouvelle méthode de traitement, nous en a ensuite de bonne grâce reconnu la priorité. Nos travaux ont en dernier lieu fait l'objet d'une communication à l'Académie de Médecine et d'un rapport présenté à cette Compagnie par M. Netter.

M. le Pr Ayerza, de Buenos-Aires, qui avait vu comme nous dans le service de Potain les bons effets obtenus par les injections d'air stérilisé, les a appliquées au traitement des pleurésies. Mais sa conception n'est pas semblable à la nôtre, puisque pour lui l'air injecté agirait directement sur la séreuse enflammée, ce que nous contestons.

En 1902, nous avons, avec M. Quiserne, rapporté le cas d'un homme atteint de pleurésie purulente récidivante qui avait nécessité 12 ponctions en deux ans. On avait retiré chaque fois une quantité de liquide variant de 1.000 à 1.500 grammes.

Une 13e ponction, accompagnée d'injections intra-pleurales d'air stérilisé, ne fut suivie de récidive qu'au bout de trois mois. La 14e ponction, faite dans les mêmes conditions, amena la guérison définitive.

Dans un 2e cas, l'épanchement avait nécessité 5 ponctions en 6 mois. L'injection gazeuse ne fut suivie d'aucune récidive.

En 1903, nous avons de nouveau, avec M. Laubry, attiré l'attention sur l'efficacité de ce traitement dans les épanchements pleuro-récidivants, de quelque nature qu'ils soient.

Tout d'abord nous faisions usage d'air stérilisé, puis nous avons ensuite, conformément à l'enseignement de Potain, substitué l'azote à l'air. Il résultait en effet des recherches faites avec notre maître que lorsque l'on injecte dans la plèvre malade de l'air stérilisé et qu'on le retire ensuite par ponction au bout de quelques jours, l'oxygène a complètement disparu et il ne reste plus que de l'azote et de l'acide carbonique. Comme tout l'intérêt consiste à injecter un gaz qui se résorbe lentement et qui ne soit pas nocif, il était tout indiqué de s'adresser à celui dont la présence dans la plèvre est la plus longue.

Les injections d'azote dans les pleurésies récidivantes ont un grand avantage : c'est de permettre une extraction à peu près complète du liquide, sans que le malade en soit incommodé, en ayant soin toutefois de retirer une certaine quantité de liquide, 7 à 800 gr. environ, d'arrêter la ponction et d'injecter 2 à 300 cm³ de gaz. On peut de la sorte arriver à dessécher presque complètement la plèvre.

Le travail que nous avons présenté à l'Académie de Médecine contenait 17 observations : 10 de pleurésies séro-fibrineuses, de nature tuberculeuse, 4 d'épanchements pleuraux, 2 de pleurésies hémorragiques par cancer de la plèvre, 1 de pleurésie chyliforme par lymphadénome du médiastin.

Il résulte de ces observations que, dans les épanchements séreux récidivants, l'injection d'air ou d'azote stérilisé dans la cavité pleurale est vraiment curative, sinon à la première du moins à la deuxième tentative.

Dans les pleurésies purulentes tuberculeuses, elle évite les grands délabrements si souvent inefficaces, enraye sans arrêter cependant la reproduction du pus et permet dans une certaine mesure à l'état général de se rétablir.

Dans les pleurésies hémorragiques cancéreuses, elle peut ralentir la reproduction du liquide. C'est ce qui s'est produit dans nos deux cas où l'affection causale a évolué jusqu'à la mort, sans que de nouvelles ponctions eussent été nécessaires.

En un mot, dans ces dernières circonstances, la méthode des injections gazeuses intra-pleurales n'a qu'une valeur palliative, mais qui cependant n'est pas à dédaigner.

TRAVAUX DIVERS

Fracture comminutive de l'S iliaque (*Société anatomique*, mars 1887).

Un nouveau cas de gangrène spontanée de la verge chez un diabétique (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1887).

Empoisonnement par l'acide chlorhydrique. Lésions pulmonaires et gastriques (*Soc. Anat.*, 11 mai 1888).

Maladies d'Addison. Tuberculose des capsules surrénales (*Soc. Anat.*, 8 juin 1888).

Grossesse tubaire, Rupture du kyste fœtal au troisième mois. Hémorrragie et péritonite (*Soc. Anat.*, 16 juin 1888).

Pityriasis rosé de Gibert (En collab. avec M. Brocq, *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1888).

Empoisonnement par l'acide chlorhydrique. Notes anatomo-pathologiques et expérimentales (En collab. avec M. le Dr Letulle, *Archives de Physiologie*, 1er janvier 1889).

Dégénérescence amyloïde (en collab. avec M. Mallet, *Soc. Anat.*, 5 juil. 1889).

Altérations dentaires dues à la scrofulo-tuberculose et reproduisant le type des dents réputées syphilitiques (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, septembre 1897, nos 8 et 9).

Ascite chyleuse vraie (En collab. avec M. le Dr Esmonet, *Bull. et Mém. de la Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 23 février 1900)

Otite et méningite cérébro-spinale (En collab. avec M. le Dr Ribierre, *Bull. et Mém. de la Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 8 mars 1901).

Examen du sang de sujets myxoedémateux (*Bull. et Mem. de la Soc. Medic. des Hôp. de Paris*, 22 janvier 1897).

L'hémodiagnostic en chirurgie (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Presse medicale*, 6 mai 1903).

Arthrites blennorragiques. Considérations étiologiques et bactériologiques (En collab. avec M. le Dr Laubry, *Bull. et Mem. de la Soc. médic. des Hôpitaux de Paris*, 21 nov. 1902).

Variétés évolutives des artérites subaiguës et chroniques avec ou sans claudication intermittente (En collab. avec M. le Dr Bricout, *Bull. et Mem. Soc. medic. des Hôpitaux de Paris*, 18 juillet 1913).

TABLE DES MATIÈRES

DIJON, — IMPRIMERIE DARANTIÈRE.